

**Untersuchungen über die Epidermisdicke
in Abhängigkeit von der Körperregion und
dem Alter sowie ihre Beeinflussung durch
chemische und thermale Schädigung**

Helga Liese

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0028

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE EPIDERMISDICKE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
KÖRPERREGION UND DEM ALTER SOWIE IHRE BEEINFLUSSUNG DURCH CHE-
MISCHE UND THERMALE SCHÄDIGUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helga Liese

aus Bremerhaven

München 1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med. E. Christophers

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.1971

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODEN	3
I. Menschliche Epidermis	3
II. Meerschweinchenepidermis	3
III. Planimetrische Auswertung	4
C. ERGEBNISSE	7
I. Menschliche Epidermis	7
1. Beschreibung der Ergebnisse	7
a) Epidermisfläche	7
b) Basalmembranlänge	8
2. Tabellarische Auswertung	10
3. Graphische Darstellungen	13
II. Meerschweinchenepidermis	16
1. Beschreibung der Ergebnisse	16
a) Epidermisfläche	16
b) Basalmembranlänge	17
c) Haarfollikel	18
2. Tabellarische Auswertung	19
3. Graphische Darstellungen	23
4. Makroskopische und mikroskopische Betrachtung	26
a) Makroskopisch	26
aa) n-Hexadecan behandelte Epidermis	26
bb) Thermal geschädigte Epidermis	26
cc) Kombiniert behandelte Epidermis	26
b) Mikroskopisch	27
aa) n-Hexadecan behandelte Epidermis	27
bb) Kombiniert behandelte Epidermis	27
cc) Thermal geschädigte Epidermis	29
5. Photographische Abbildungen der mikroskopischen Gewebsschnitte	30

	Seite
D. BESPRECHUNG	37
I. Menschliche Epidermis	37
1. Untersuchungen über die Epidermisdicke	37
2. Ursachen der Ausbildung unterschiedlicher Epidermisdicken	38
a) Entwicklungsgeschichtliche und genetische Determinierung	38
b) Einfluß der Dermis auf die Entwicklung der Epidermis	39
c) Unterschiedliche Wachstums-genetik einzelner Epidermis- abschnitte	40
3. Topographische und altersmäßige Unterschiede anhand der vorherigen Untersuchungen	42
II. Meerschweinchenepidermis	45
1. Wirkungsweise des n-Hexadecans	45
2. Thermale Verletzungen und Substanzverluste der Epidermis	46
a) Reaktives Geschehen in der Dermis	46
b) Wundkontraktion	47
c) Fibroblastentätigkeit	47
d) Narbenbildung	48
e) Lokale Stoffwechselstörungen	48
3. Ursachen der epidermalen Hyperplasieentstehung	49
a) Epidermale Faktoren	49
b) Dermale Faktoren	50
c) Störung des Fließgleichgewichts von Zellneubildung und -verlust	51
4. Hyperplasieentstehung anhand der vorherigen Untersuchungen	52
III. Gemeinsame Faktoren der physiologischen Regeneration und Hyperplasieentstehung	54
E. ZUSAMMENFASSUNG	55
F. LITERATURVERZEICHNIS	57

A. EINLEITUNG

Die Epidermis als am weitesten peripher liegende Zellpopulation bildet eine Barriere gegenüber der Außenwelt (130, 131). Ihre Hauptaufgaben sind die Drosselung der Wasserverdunstung, die Aufrechterhaltung einer konstanten Körpertemperatur und der Schutz gegenüber mechanischen, physikalischen und thermischen Umwelteinflüssen. Diesen Erfordernissen kommt sie durch die Bildung einer widerstandsfähigen Hornschicht und einer sich bei Erfordernis rasch erneuernden Zellpopulation nach.

Unter physiologischen Bedingungen steht die epidermale Regeneration im Gleichgewicht mit dem durch die Abschilferung verhornter Zellen stattfindenden Zellverlust. Unter Normalbedingungen vollzieht sich die Mauserung der Epidermis in einem relativ gleichbleibenden Zeitraum, der am Meerschweinchenohr etwa 14 Tage dauert (40). Entfernt man die Hornschicht mit der Abrißmethode (42), so werden die zellregenerativen Vorgänge stark beschleunigt, bis dieses Zelldefizit wieder ausgeglichen ist (25, 40, 42, 86, 100, 117, 163).

Die Kenntnis dieser zellregenerativen Vorgänge in der Epidermis veranlaßte eine Reihe von Autoren, Epidermis und Dermis nach Traumatisierung auf die verschiedensten Reaktionen hin zu untersuchen. Es ist bekannt, daß eine ständige, über einen längeren Zeitraum einwirkende Reizung oder Beeinflussung der Epidermis durch Reiben, Applikation unspezifischer, cocarcinogener und carcinogener Substanzen, Verwundung, Hornschichtabriß und Bestrahlung zu einer reaktiven bzw. adaptiven Epidermisverdickung führt (7, 9, 53, 56-58, 60, 79, 100, 102, 104, 110, 114, 117, 123-125, 133, 135, 155, 163, 165, 166).

Diese Epidermishyperplasie ist im Wesentlichen durch eine Zunahme der Gesamtzellzahl gekennzeichnet. Auffällig sind bei allen Versuchen die dermale Reaktion mit entzündlichen Infiltraten sowie die bindegewebige 'Mitreaktion' in Form einer sich ausprägenden Papillomatose, die mit der dermalen Proliferation korreliert

(12, 39, 40, 59, 152, 153). Eine Unterscheidung zwischen primär dermaler und primär epidermaler Proliferationsauslösung ist nach dem heutigen Stand unseres Wissens jedoch nicht möglich (154, 157).

Die Epidermis des Menschen wie auch anderer Säugetiere zeigt physiologische, charakteristisch topographische Unterschiede in der Dicke, d. h. im Volumen der Epidermis (45, 101, 130, 132). Diese sind, soweit überblickbar, an menschlicher Epidermis nur empirisch oder mit groben Untersuchungsmethoden, jedoch nie genau quantitativ im altersmäßigen Wandel erfaßt worden (50, 85, 151).

Ziel dieser Arbeit ist es, die regionale Unterschiedlichkeit in der Epidermisdicke quantitativ und in ihrer Altersabhängigkeit zu erfassen. In Erweiterung dieser Untersuchungen wurde am Meerschweinchen eine sich ändernde Epidermisdicke nach epidermaler und dermaler Vorschädigung untersucht, wobei sowohl das physiologische Verhalten der Epidermisdicke wie auch Änderungen nach Hyperplasieentstehung aufgezeigt werden sollen.

B. MATERIAL UND METHODIK

I. Menschliche Epidermis

Es wurden aus dem Krankengut der Jahrgänge 1958 bis 1968 der Dermatologischen Universitäts-Klinik München Präparate menschlicher Haut untersucht. Die Nativpräparate entstammten Probeexcisionen. Sie wurden in neutralem Formalin fixiert (Mindestzeit 24 Stunden) und in Paraffinblöcke gegossen. Es wurden 4 μ dicke histologische Schnitte hergestellt, die mit Hämalau und Eosin gefärbt wurden.

Die Hautpräparate wurden folgenden Körperregionen entnommen: Stirn - Wange, Rücken, Abdomen, Handrücken, Handteller. Die altersmäßige Verteilung erfaßte die Gruppen von 5 - 12, 28 - 33, 48 - 53, 68 - 73 Jahre. Die Zahl der Präparate umfaßte pro Hautregion und Alter minimal 4, maximal 12. Es wurden lediglich histologisch nicht erkrankte Hautareale verwendet.

II. Meerschweinchenepidermis

Es wurden männliche Albinomeerschweinchen (250 - 300 g Gewicht) verwendet. Sie wurden mit einer Standardlabordiät (Altromin^R) und Wasser ad libitum ernährt und in Einzelkäfigen untergebracht. Die Stalltemperatur betrug 22°C, für deren Konstanz eine Klimaanlage sorgte. Die Tiere wurden 3 verschiedenen Behandlungsmethoden unterworfen:

- a) Die erste Gruppe erhielt 7 Tage lang täglich je 0,1 ml n-Hexadecan⁺⁾ mit einer Pipette auf die Dorsalseite des Ohres aufgebracht, nachdem die Haare mit einer Schere entfernt worden waren. Die Tiere wurden parallel zu den zeitlichen Gruppen der beiden nächsten Versuchsreihen nach 2, 3 1/2, 9 und 17 Wochen nach Ätherbetäubung mit Nackenschlag getötet.

⁺⁾ Fa. Schuchard, München

b) In der zweiten Gruppe wurde eine thermale Verletzung gesetzt. Nach Entfernung der Behaarung an der dorsalen Seite des Ohres wurde das Ohr des mit Äther narkotisierten Tieres 2 sec. lang in ein auf 80°C erhitztes Wasserbad gehalten.

Die Temperaturkonstanz des Wasserbades wurde durch ein Thermometer überprüft. Jeweils nach 2, 3 1/2, 9 und 17 Wochen wurden die Tiere getötet.

Vorausgehende Untersuchungen hatten gezeigt, daß eine länger währende Exposition bzw. eine Temperaturerhöhung zur vollständigen oder teilweisen Nekrose der Ohren führten, bei Verkürzung und niedrigerer Temperatur der gewünschte Effekt nicht erzielbar war (s. u.).

c) Die dritte Gruppe der Tiere erhielt wie die zweite eine Verbrühung (Ausführung s. o.). Jeweils eine Woche vor der Tötung, d. h. nach 1, 2 1/2, 8 und 16 Wochen wurden wie bei der ersten Gruppe 7 Tage lang täglich 0,1 ml 100 %iges n-Hexadecan auf die dorsale Seite des Ohres aufgebracht.

Es wurden jeweils 6 Tiere der zeitlich und behandlungsmäßig differenten Versuchsserien parallel behandelt. In den Gruppen über 9 und 17 Wochen verringerte sich die Zahl der Tiere durch vorherigen Tod. Sie betrug jedoch mindestens 3 Tiere, so daß die minimale Zahl der Präparate 6 war. Das entspricht jeweils einem Präparat pro Ohr. Die histologischen Arbeiten (Fixierung, Einbettung, Schnittdicke etc.) der Präparate entsprachen denjenigen der menschlichen Epidermis. Von jedem Präparat wurden mindestens 8 Gewebsschnitte hergestellt und mit Hämalan und Eosin gefärbt.

Kontrollwerte wurden an 4 Präparaten unbehandelter Epidermis gewonnen.

III. Planimetrische Auswertung

Jeder der angefertigten histologischen Gewebsschnitte wurde mit einem Projektor⁺⁾

⁺⁾ LEITZ Prado 500

in 370-facher Vergrößerung auf einen DIN A 4-großen Papierbogen projiziert, auf dem die Epidermisgrenzen ohne Hornschicht nachgezeichnet wurden.

Jede Altersgruppe der menschlichen Epidermis in ihrer unterschiedlichen regionalen Lokalisation umfaßte durchschnittlich 8 Präparate, von denen jeweils 6 Gewebsschnitte hergestellt wurden.

Planimetrisch vermessen wurde nur ein Gewebsschnitt pro Präparat, von dem dann jeweils eine Zeichnung angefertigt wurde, d. h. im Durchschnitt für jede altersmäßig und topographisch differente Gruppe 8 Zeichnungen. Das entspricht einer ausgemessenen Epidermisoberflächenlänge (OFL) von 0,58 cm.

Ausgewertet wurden die interfollikulären, an der Oberfläche gerade verlaufenden Abschnitte der Epidermisfläche, die seitlich durch senkrecht zur Oberfläche gezeichnete Linien begrenzt wurden (Lit.: 39, s. Abb. 1).

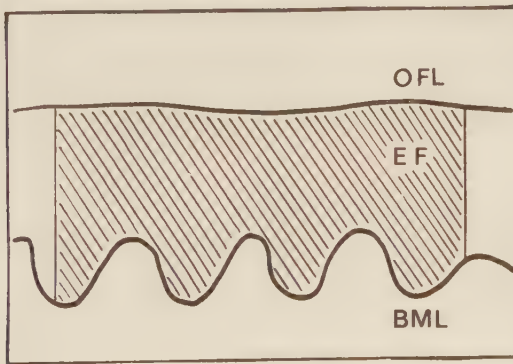


Abb. 1: Schematische Darstellung der Epidermis

Vermessene Größen: OFL = Epidermisoberflächenlänge

EF = Epidermisfläche

BML = Basalmembranlänge

Von jedem zeitlich und behandlungsmäßig differenten Gewebsschnitt der Meerschweinchenepidermis wurden jeweils mindestens 3 Zeichnungen angefertigt, d. h. bei minimal 6 Präparaten wurden mindestens 18 Zeichnungen, im Durchschnitt 30 Zeichnungen angefertigt. Das entspricht einer ausgemessenen OFL von 2,19 cm (planimetrische Auswertung s. o.).

Die OFL wurde konstant auf 27 cm Länge auf 370-fach vergrößerten Papierzeichnungen mit einem Rollmeßgerät vermessen. Ebenso wurde die Länge der dermoepidermalen Verbundzone (Basalmembranlänge = BML) ausgemessen. Die erhaltenen Werte sind in Prozent der Längenzunahme gegenüber der OFL angegeben. Sämtliche Zeichnungen wurden planimetrisch mit einem Planimeter ausgewertet.⁺⁾

Zusätzlich wurden bei den Präparaten der Meerschweinchenepidermis die Anzahl der Haarfollikel über die gesamte Epidermislänge eines histologischen Schnittes unter dem Mikroskop ausgezählt. Es wurde ein Zählfeld auf das Präparat projiziert, wobei eine Längeneinheit unter dem Mikroskop 1,56 mm OFL der Epidermis entsprach. Durchschnittlich wurden pro Behandlungsgruppe einschließlich der normalen Tiere 13,7 cm Epidermis mikroskopisch betrachtet und ausgewertet. Die Haarfollikel befanden sich sowohl in der anagenen als auch telogenen Wachstumsphase.

⁺⁾ Fa. OTT, Kempten

C. ERGEBNISSE

I. Menschliche Epidermis

1. Beschreibung der Ergebnisse (s. Tab. 1-3, Abb. 2-4)

a) Epidermisfläche

Bei Betrachtung der Ergebnisse der planimetrischen Vermessung der verschiedenen Hautareale des Menschen sind die schon in der Altersgruppe von 10 Jahren sehr hohen EF-Werte (= Epidermisflächen-Werte), bzw. die Volumenwerte für Handrücken und Handteller bemerkenswert, während die Volumenwerte für Rücken, Abdomen und Gesichtsregion bei Kindern von ungefähr 10 Jahren nur sehr geringe Unterschiede aufweisen. Zudem zeigt sich eine starke Altersabhängigkeit dieser Meßgrößen: Die Hautdicke des Handrückens und des Handtellers hat ihren niedrigsten Wert in der Altersgruppe der 10-jährigen, während die Epidermisdicke im Höchstalter (Gruppe der 70-jährigen) am Handrücken um 19,5 %, bzw. an der Palma manus sogar um 76,4 % zunimmt.

Am Rücken, Abdomen sowie Stirn und Wange zeigt sich ein gegenläufiges Verhalten. Das bedeutet eine Verminderung der Epidermisdicke im Laufe des Alters. Die Unterschiede dieser Werte sind zwar nicht so ausgeprägt wie beim Handteller, die prozentuale Abnahme beträgt jedoch immerhin für den Rücken zwischen den Altersgruppen von 10 und 50 Jahren 11,4 %, für das Abdomen zwischen den Altersgruppen von 10 und 70 Jahren 37,9 %.

In der Gesichtsregion kommt es nach einer anfänglichen Volumenzunahme in den mittleren Jahrgängen zu einem Volumenverlust von 12 % in der Höchstaltersgruppe.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Epidermisdicken an Rumpf und Gesicht im Kindesalter nicht sehr variieren, Handrücken und Handteller jedoch

schon frühzeitig hohe Werte aufweisen. Im Laufe der Alterung nimmt das Epidermisvolumen am Rumpf und an der Gesichtsregion geringfügig ab, während es an den distalen Extremitätenabschnitten eindeutig ansteigt.

b) Basalmembranlänge

In hohem Maße parallel zu diesen Dickenbestimmungen, doch wesentlich ausgeprägter in der regionalen und altersmäßigen Unterschiedlichkeit der einzelnen Werte verlaufen die Meßergebnisse der BML (= Basalmembranlänge).

Die folgenden Werte beziehen sich auf die Altersgruppen zwischen 10 und 70 Jahren. Der prozentuale Zuwachs macht beim Handrücken etwas mehr als 20 %, beim Handteller 62 % aus, der prozentuale Verlust beim Rücken 19 %, beim Abdomen 35 %. Interessant erscheint hierbei, daß der größte Sprung in der prozentualen Abnahme der BML zwischen den Altersgruppen von 10 und 30 Jahren (Abdomen über 27 %, Rücken 12 %) liegt.

Der schon anfangs sehr niedrige Wert für Stirn und Wange erhöht sich in den mittleren Jahrgängen um 6,8 %, mindert sich in der letzten Altersgruppe um über 16 % auf minimale Werte.

Erstaunlicherweise zeigt sich bei Betrachtung der den verschiedenen Körperregionen zugehörigen Werte der BML, daß hier - im Gegensatz zu den EF-Werten - die höchsten Meßergebnisse bei Kindern Rücken und Abdomen zeigen, dann erst Handteller, Handrücken und Gesichtsregion.

Wenn man die Meßergebnisse der EF der einzelnen Hautareale in Abhängigkeit von den zugehörigen Werten der BML in ihrer prozentualen Änderung gegenüber der OFL graphisch darstellt (Abb. 4), ergibt sich für jede Region des Körpers eine mäßig ansteigende Gerade, was einer parallelen Zu- bzw. Abnahme des Epidermisvolumens und der Länge der dermo-epidermalen Verbundzone gleichkommt.

I. Menschliche Epidermis

2. Tabellarische Auswertung

Tabellen 1 - 3

Tabelle 1: Menschliche Epidermis

Alter	Stirn		Wange		Rücken		Abdomen		Handrücken		Handteller	
	F/cm ²	B/cm	F/cm ²	B/cm	F/cm ²	B/cm	F/cm ²	B/cm	F/cm ²	B/cm	F/cm ²	B/cm
10 J.	62	44			68,5	48	44	47	91	32	60	33
	46	26			53,5	34	59	32,5	58	30	114	38
	75	26			75	39	63	39,5	65	33	99	36,5
	62,5	27,5			37	41	49	32	74	34,5	143,5	44,5
	47	29			49	38	52	40				
	41	35,5			63	41,5	61	42				
	51	32,5			58	54	52,5	42,5				
	55	31			48	48	48	54				
	64											
MW	55,94	30,83			56,5	42,93	54,21	41,19	72,0	32,37	104,13	38,0
30 J.	66	34			41	28,5	39	32	96	32	162,5	67
	44	27,5			57,5	32	50	49	55	24	103,5	55
	64	31			76,5	61,5	65	34	74	48	147	58
	53	30			46	34,5	39	36,5	103	41,5	98	40,5
	55	41			42,5	34	49	25	83	47	238	83
	52,5	32			61	38	38	27	90	38	188	31,5
	54	31			46	40	39	33,5	65	24	252	68
	61	29			76	46			90,5	40	139	50
	46	32			72	40			72,5	53		
	54,5	32			49	44						
	53,5	32,5			53	39						
					52	39						
MW	54,86	32,0			56,04	39,67	45,57	33,86	81,0	38,61	166,0	56,63
50 J.	59	31,5			45	30	68	29	73	35	136	43
	95	38			48	35	34	34,5	66	34	178	71
	45	26,5			51	28	56	34,5	86	31,5	156	57
	48	31			41,5	40	54	47	62	26,5	215	75
	55,5	25,5			51	37	61,5	39	79	31	182,5	60
	77	30,5			59	47,5	45	36	69	33	218	54
	65	29			59,5	37	53	28,5	70	35	106	44
	43	32			60	44	42,5	28,5	90	60	136	55,5
	67	50							68	33	125,5	40
									89	55		
MW	61,5	32,67			51,88	37,31	51,75	34,62	75,2	37,4	159,11	55,5
70 J.	49	31			48,5	44	26,5	24	79	29	171	102,5
	46	27			58	37	30,5	30,5	104,5	48	192	45,5
	56,5	28			44	36	64	40	105	29	216	67,5
	58,5	28,5			55	35	42	32	96,5	39	155	77
	61	29			55	32,5	27	30	110	40		
	56,5	27			57	40	46	34	84	53		
	54	31			52	40,5			68,5	34		
	50	27			64,5	39			74	50		
	31	26							53,5	25		
										31		
MW	51,39	28,28			54,25	38,0	39,33	31,75	86,11	37,8	183,5	54,75

F/cm² = EF cm²/27 cm OFL
 B/cm = BML cm/27 cm OFL

MW = Mittelwert

(Mittelwerte)

Region	Zeit/Jahre	Zahl der Werte	Fläche cm ² /27 cm OFL	$\sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$	Fläche cm ² /1 cm OFL	$\sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$
Rücken	10	8	56,5	± 4,5	2,09	± 0,167
	30	12	56,04	± 4,7	2,07	± 0,174
	50	8	51,88	± 2,6	1,92	± 0,096
	70	8	54,25	± 2,3	2,00	± 0,085
Abdomen	10	8	54,21	± 2,5	1,97	± 0,093
	30	7	45,57	± 3,6	1,68	± 0,134
	50	8	51,75	± 4,0	1,91	± 0,17
	70	6	39,33	± 5,4	1,45	± 0,20
Stirn, Wange	10	9	55,94	± 4,0	2,07	± 0,149
	30	11	54,86	± 2,4	2,03	± 0,089
	50	9	61,5	± 6,2	2,28	± 0,23
	70	9	51,39	± 3,0	1,90	± 0,11
Handrücken	10	4	72,0	± 4,5	2,66	± 0,167
	30	9	81,0	± 5,7	3,00	± 0,21
	50	10	75,2	± 3,3	2,78	± 0,12
	70	9	86,11	± 7,1	3,18	± 0,269
Handteller	10	4	104,13	± 11,1	3,85	± 0,41
	30	8	166,0	± 19,7	6,14	± 0,73
	50	9	159,11	± 14,3	5,89	± 0,53
	70	4	183,5	± 23,3	6,79	± 0,86

Tabelle 3: Menschliche Epidermis

(Mittelwerte)

Region	Zeit/Jahre	Zahl der Werte	BML cm/27 cm OFL	% BML/1 cm OFL
Rücken	10	8	42,93	59,0 %
	30	12	39,67	47,03 %
	50	8	37,31	38,18 %
	70	8	38,0	40,74 %
Abdomen	10	8	41,19	52,5 %
	30	7	33,86	25,37 %
	50	8	34,62	28,22 %
	70	6	31,75	17,59 %
Stirn, Wange	10	9	30,83	14,18 %
	30	11	32,0	18,51 %
	50	9	32,67	20,96 %
	70	9	28,28	4,7 %
Handrücken	10	4	32,37	19,88 %
	30	9	38,61	43,0 %
	50	10	37,4	38,5 %
	70	10	37,8	40,0 %
Handteller	10	4	38,0	40,7 %
	30	8	56,63	109,7 %
	50	9	55,5	105,55 %
	70	4	54,75	102,77 %

I. Menschliche Epidermis

3. Graphische Darstellungen

Abbildungen 2 - 4

Abb. 2

Graphische Darstellung der Epidermis-
dicke verschiedener Körperregionen des
Menschen in Abhängigkeit vom Lebens-
alter.

Ordinate: Planimetrisch ermittelte Flä-
chenwerte bezogen auf eine konstante
Oberflächenlänge der Epidermis mit
Standardabweichungen von durchschnitt-
lich jeweils 8 Einzelwerten.

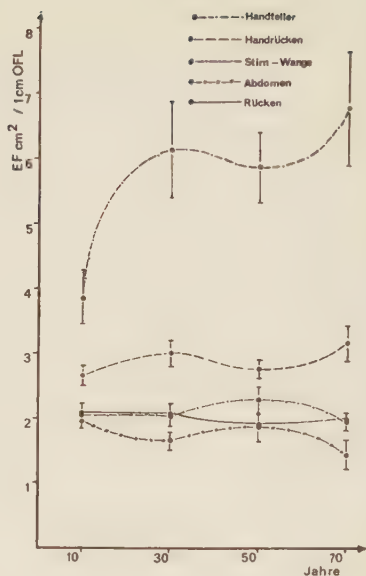
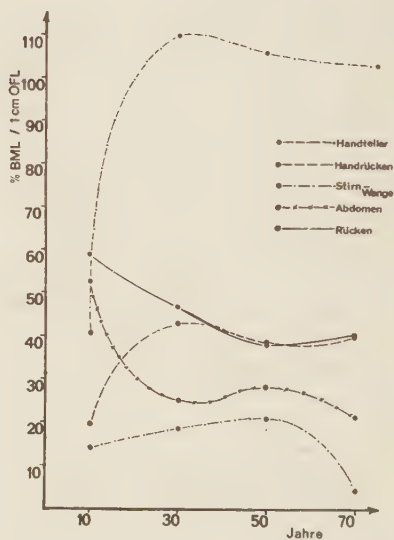


Abb. 3

Graphische Darstellung der Basalmem-
branlänge verschiedener Körperregionen
des Menschen in Abhängigkeit vom Le-
bensalter.

Ordinate: Die Werte entsprechen der
prozentualen Längenzunahme bezogen
auf eine konstante Oberflächenlänge der
Epidermis.



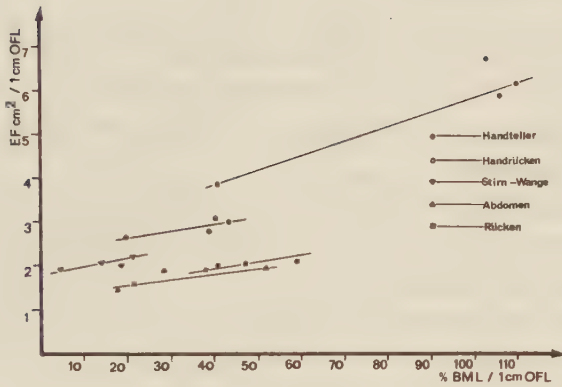


Abb. 4:

Graphische Darstellung des Verhältnisses von Epidermisfläche zu Basalmembranlänge der menschlichen Epidermis.

Ordinate: Werte der Epidermisfläche in cm^2 -Einheiten/ 1 cm Oberflächenlänge.

Abszisse: Prozentuale Längenzunahme der Basalmembran pro 1 cm Oberflächenlänge.

II. Meerschweinchenepidermis

1. Beschreibung der Ergebnisse (s. Tab. 4 - 6, Abb. 5 - 7)

a) Epidermisfläche

Die Ergebnisse der EF- und BML-Vermessung der n-Hexadecan behandelten und der thermal sowie kombiniert geschädigten Meerschweinchenepidermis sind in den Abbildungen 5 und 6 in Abhängigkeit von der Einwirkungszeit der experimentellen Schädigung dargestellt.

Betrachtet man die Ergebnisse der planimetrisch vermessenen Flächenwerte der Meerschweinchenepidermis, so wird erkennbar, daß die thermale Schädigung innerhalb der ersten 4 Wochen nicht zu einer Epidermishyperplasie führt, sondern sich sogar eine Verringerung der EF-Werte gegenüber nicht geschädigter Meerschweinchenepidermis ergibt. Nach 9 Wochen jedoch kommt es zu einer 20 %igen, nach 17 Wochen zu einer 58 %igen Flächenvergrößerung bei Verbrühung gegenüber normaler Epidermis (s. Abb. 5). Eine einwöchige, täglich erfolgende n-Hexadecan-anwendung führt dagegen zu einer exzessiven Vergrößerung des Epidermisvolumens. Es ergibt sich gegenüber unbehandelter Epidermis ein Flächenzuwachs von 264 %, das entspricht einer Vergrößerung um den Faktor 3,6.

Diese epidermale Hyperplasie wird noch übertroffen von den EF-Werten der verbrühten und mit n-Hexadecan behandelten Epidermis. Unterschiedlich zu den Ergebnissen der nur thermal geschädigten Epidermis zeigt sich bei der kombinierten Schädigung schon in den ersten Wochen ein erhöhtes Epidermisvolumen. Nach 3 1/2 Wochen übertrifft das Volumen der thermal und chemisch geschädigten Epidermis das der normalen Epidermis um 360 % (4,6-fache Vergrößerung), das Volumen der nur mit n-Hexadecan behandelten Epidermis um 26,5 % (1,27-fache Vergrößerung).

Der größte Volumenzuwachs der Epidermis ist bei der kombinierten Behandlung zwischen der 4. und 8. Behandlungswoche zu beobachten. Er beträgt gegenüber

dem 3 1/2-Wochenwert der gleichen Versuchsgruppe 19,5 %. Das entspricht einer absoluten Vergrößerung der thermal und chemisch geschädigten Epidermis gegenüber der ungeschädigten Epidermis von über 450 % (5,5-fache Vergrößerung), gegenüber der nur n-Hexadecan geschädigten Epidermis von 51,5 % (1,5-fache Vergrößerung).

Nach 17 Wochen ist nur noch eine minimale Volumenzunahme zu verzeichnen. Es hat sich ein neues Gleichgewicht in der Zunahme des Epidermisvolumens eingestellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Verbrühung der Epidermis unter den angeführten Bedingungen bei anfänglich niedrigen Werten nach ungefähr 4 Wochen zu einer mäßigen Volumenzunahme führt, während nach kombinierter thermaler und chemischer Schädigung mit einem zur Hyperkeratose führenden Chemical wie n-Hexadecan eine exzessive epidermale Hyperplasie besonders im Zeitraum zwischen 4 und 8 Wochen eintritt. Diese übertrifft die nur durch n-Hexadecan hervorgerufene Hyperplasie um den Faktor 1,9.

b) Basalmembranlänge

Mehr oder minder parallele Ergebnisse erhält man bei der Auswertung der Meßwerte der BML. Auch hier zeigt sich zu Beginn der Verbrennung eine verminderte Ausbildung der Reteleisten und -zapfen gegenüber der normalen Epidermis. Schon der 3 1/2-fache Wochenwert für die BML übertrifft bei der thermal geschädigten Epidermis den des normalen Ohres und zeigt im 9- und 17-Wochenwert eine beachtliche Steigerung, die mit nahezu 30 % höher liegt als die prozentuale Volumenzunahme der Epidermis. Das Maximum an Steigerung ist auch hier zwischen der 3. und 9. Woche zu verzeichnen.

Die nur mit n-Hexadecan behandelte Epidermis zeigt wie bei den Flächenvermessungen sehr hohe Werte für die BML. Die damit verbundene Akanthose und Papillomatose verstärkt sich jedoch beträchtlich bei kombinierter Schädigung. Fast

identisch mit den Ergebnissen der EF-Meßwerte ist eine massive Verlängerung der BML zwischen dem 3 1/2- und 9-Wochenwert zu beobachten. Dagegen deuten die in der 17. Woche gemessenen Werte eine minimale Verringerung an.

Setzt man auch hier das Wachstum von EF und BML für die Gruppen der thermal und chemisch behandelten Epidermis in Korrelation zueinander, so ergibt sich ein annähernd konstantes Verhältnis beider Größen (Abb. 7), das sich graphisch als eine lineare, mäßig ansteigende Kurve darstellen läßt.

c) Haarfollikel

Die Auszählung der Haarfollikel ergibt die niedrigste Dichte bei normaler Meer-schweinchenhaut; sie entspricht einer Dichte von 14 Haarfollikeln pro cm OFL. Nach Verbrühung steigt sie um 2 Haarwurzelbälge auf etwa 16 Haarfollikel pro cm OFL an; das bedeutet eine prozentuale Zunahme von 14,3 %.

Ausgeprägter ist der Unterschied in der Zahl der Haarwurzelbälge beim Vergleich der nicht geschädigten (14 Haarfollikel/cm OFL) und der mit n-Hexadecan (18,8 Haarfollikel/cm OFL) bzw. kombiniert behandelten Epidermis (20,6 Haarfollikel/cm OFL). Das entspricht einem prozentualen Zuwachs von 33,5 %, bzw. von 45,6 %.

Ein signifikanter zeitbedingter Unterschied der Haarfollikeldichte in den zeitlich unterschiedlichen Versuchsgruppen läßt sich aus den vorliegenden Werten nicht ersehen.

II. Meerschweinchenepidermis

2. Tabellarische Auswertung

Tabellen 4 - 6

Tabelle 4: Meerschweinchenepidermis
(Mittelwerte)

Behandlung	Zeit/Wochen	Zahl der Werte	Fläche cm/27 cm OFL	$\sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$	Fläche cm/1cm OFL	$\sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$
normal	-	10	51,0	± 1,8	1,90	± 0,067
Verbrühung	2	20	42,0	± 1,6	1,55	± 0,059
	3 1/2	20	47,0	± 1,2	1,74	± 0,045
	9	19	62,0	± 1,5	2,29	± 0,056
	17	26	81,0	± 1,7	3,00	± 0,061
n-Hexadecan	-	59	187,0	± 4,6	6,92	± 0,22
Verbrühung und n-Hexadecan	2	43	231,0	± 4,3	8,55	± 0,157
	3 1/2	32	287,0	± 4,4	8,77	± 0,163
	9	34	283,0	± 4,7	10,48	± 0,17
	17	35	285,0	± 6,3	10,55	± 0,24

Tabelle 5: Meerschweinchenepidermis

(Mittelwerte)

Behandlung	Zeit/Wochen	Zahl der Werte	BML cm/27 cm OFL	% BML/1 cm OFL
normal	-	9	29,7	10,00 %
Verbrühung	2	20	28,7	6,29 %
	3 1/2	20	30,1	11,48 %
	9	18	36,4	34,81 %
	17	21	37,6	39,25 %
n-Hexadecan	-	59	50,3	86,29 %
Verbrühung und Hexadecan	2	39	51,5	90,74 %
	3 1/2	32	53,1	96,66 %
	9	32	62,9	132,96 %
	17	32	61,2	126,66 %

Tabelle 6: Meerschweinchenepidermis
Anzahl der Haarfollikel

Behandlung	Zeit/Wochen	HWB/LE	HWB/1 cm OFL
normal	-	73/33	14, 17
Verbrühung	2	110/43	16, 34
	3 1/2	116/47	15, 83
	9	118/48	15, 70
	17	117/49	15, 96
n-Hexadecan	-	476/162	18, 84
Verbrühung und Hexadecan	2	415/129	20, 57
	3 1/2	478/146	20, 96
	9	363/113	20, 57
	17	340/107	20, 57

HWB = Haarwurzelbälge

LE = 1 Längeneinheit unter dem Mikroskop (= 1, 56 mm).

II. Meerschweinchenepidermis

3. Graphische Darstellungen

Abbildungen 5 - 7

Abb. 5

Graphische Darstellung der Epidermisdicke von Meerschweinchenepidermis in Abhängigkeit der verschiedenen Behandlungsarten und der Expositionszeit.

Ordinate: Planimetrisch ermittelte Flächenwerte bezogen auf 1 cm Oberflächenlänge der Epidermis mit Standardabweichungen von durchschnittlich 18 Einzelwerten.

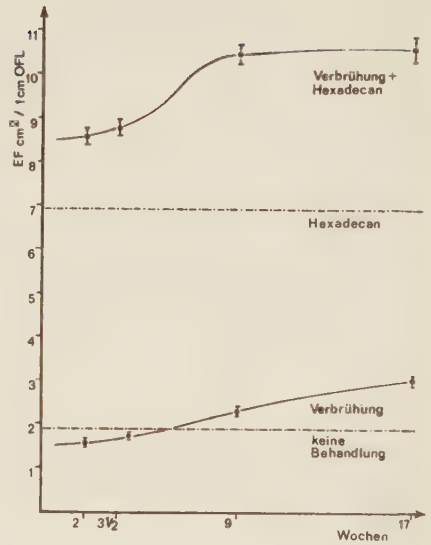
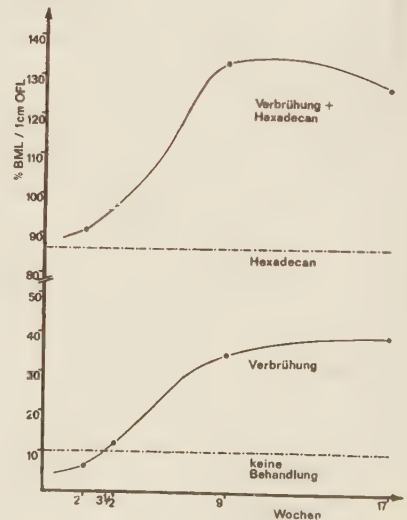


Abb. 6

Graphische Darstellung der Basalmembranlänge von Meerschweinchenepidermis in Abhängigkeit der verschiedenen Behandlungsarten und der Expositionszeit.

Ordinate: Die Werte entsprechen der prozentualen Längenzunahme bezogen auf eine konstante Oberflächenlänge der Epidermis.



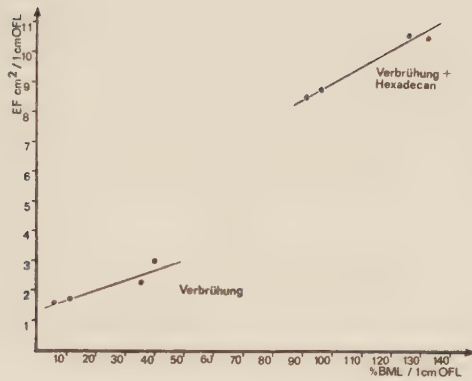


Abb. 7

Graphische Darstellung des Verhältnisses von Epidermisfläche zu Basalmembranlänge der Meerschweinchenepidermis.

Ordinate: Werte der Epidermisflächen in cm^2 -Einheiten/1 cm Oberflächenlänge.

Abszisse: Prozentuale Längenzunahme der Basalmembran pro 1 cm Oberflächenlänge.

4. Makroskopische und mikroskopische Betrachtung der Meerschweinchen-epidermis

a) Makroskopische Betrachtung

aa) n-Hexadecan behandelte Epidermis

Makroskopisch zeigen sich bei der mit n-Hexadecan behandelten Epidermis folgende Befunde (s. auch 83):

1. Erythem der Epidermis.
2. Nach 24 bis 48 Stunden sicht- und fühlbare Epidermisverdickung.
3. Nach dem 3. - 4. Behandlungstag kleinlamelläre Hornschuppung auf der Oberfläche des Ohres, die sich bei zunehmender Behandlungsdauer stark vermehrt.
4. Am 5. - 7. Behandlungstag großlamelläre, dichte Schuppenauflagerung, tiefe Rhagaden und nässende, teils verschorfte, mit Hornmaterial verklebte Läsionen. Das Ohr ist stark verdickt, und gegenüber einem unbehandelten Ohr ist seine Größe reduziert.

bb) Thermal geschädigte Epidermis

Bei den thermal geschädigten Ohren wurden folgende Beobachtungen gemacht:

1. Erythem und Ödem der Epidermis.
2. Nach 1 - 2 Tagen teilweise Nekrose der randständigen Epidermisanteile mit Verschorfung.
3. Im Verlauf der darauf folgenden 5 Tage Abstoßen des nekrotischen Materials. Verdickung der Epidermis mit gleichzeitiger Schrumpfung des Ohres.

cc) Kombiniert behandelte Epidermis

Bei der kombiniert behandelten Epidermis ergibt sich makroskopisch nach n-Hexadecanbehandlung kein größerer Unterschied zu der zuerst genannten Gruppe; das Ohr ist allerdings durch die vorherige Verbrühung schon vor der n-Hexadecanbehandlung verdickt und verkleinert.

b) Mikroskopische Betrachtung

aa) n-Hexadecan behandelte Epidermis

Mikroskopisch zeigen sich bei der n-Hexadecanbehandlung folgende Befunde:

Nach 7-tägiger, täglich erfolgender n-Hexadecananwendung (s. Abb. 9) sieht man eine exzessive Hyperkeratose und Hyperplasie der Epidermis, gekennzeichnet durch auffällige Papillomatose mit lang ausgezogenen, schlanken Reteleisten und eine ausgeprägte Akanthose mit plumpen, stark verdickten Retezapfen, die bis an die tief in der Dermis liegenden Talgdrüsen reichen. Ein Str. granulosum ist fast stets als ein- bis zweischichtige Zellage mit deutlichen Keratohyalin granula sichtbar. Nur vereinzelt zeigen sich kleine Bezirke in der Epidermis mit Parakeratose, in denen charakteristischerweise ein Str. granulosum fehlt und die Zellkerne im Str. corneum persistieren.

Das Str. corneum selbst erscheint als eine homogene Schicht, deren einzelne Hornlamellen zusammengesintert sind und ihre normale wabige Struktur verloren haben. Subcorneal zeigen sich in einigen Präparaten - auch in den kombiniert geschädigten - Mikroabszesse und ausgedehnte Leukozyteneinwanderungen in das Str. corneum (s. Abb. 10).

Die Dermis ist sehr zellreich. Das entzündliche Infiltrat besteht hauptsächlich aus Lymphozyten und Histiozyten.

bb) Kombiniert behandelte Epidermis

Das histologische Bild der Epidermis nach n-Hexadecanbehandlung und Verbrühung zeigt nach 2 Wochen (s. Abb. 11) ebenfalls eine stark akanthotische Epidermis, die noch ausgeprägter ist als nach alleiniger n-Hexadecananwendung. Das Str. granulosum ist 3- bis 5-schichtig, das Str. corneum ortho-hyperkeratotisch mit vereinzelt parakeratotischen Plaques. Die Dermis ist relativ zellarm mit dichten, engliegenden, groben Kollagenfaserbündeln. Die Haarfollikel befinden sich in der anagenen Wachstumsphase.

Nach 3 1/2 Wochen (s. Abb. 12) zeigt die Epidermis das folgende histologische Bild: Die Retezapfen sind nicht mehr so plump und weisen teilweise stark verbreiterte Interzellularräume auf, d. h. es besteht eine Spongiose. Die Basalzellen liegen oft dicht gedrängt, palisadenähnlich aneinandergereiht und zeigen zahlreiche Mitosen.

In der Dermis sind jetzt unzählige Fibroblasten zu sehen, die sich fischzugartig parallel zur Epidermisoberfläche anordnen. Ebenfalls parallele Ausrichtung zur Basalmembran zeigen die Fibroblasten des subepidermalen Papillarkörpers. Die Haarfollikel sind teilweise cystisch umgewandelt, sonst im anagenen Wachstumsstadium. Es zeigt sich eine zunehmende Ausbildung des kapillaren Gefäßnetzes.

Nach 9 Wochen (s. Abb. 13) wird eine weitere Steigerung der Papillomatose und Akanthose sichtbar. Die Retezapfen erscheinen schlanker, sie reichen fingerförmig, lang ausgezogen weit in die Dermis hinein. Perifollikulär ist die Epidermis verdickt mit einer pseudoepitheliomatösen Hyperplasie. Die Dermis ist immer noch sehr zellreich, wenn auch die Längsausrichtung der Fibroblasten zu den epidermalen Strukturen schwindet. Die Gefäßneubildung ist auch hier bemerkenswert. Vom Perichondrium aus findet eine Neubildung von Knorpelgewebe statt (s. Abb. 14). Die Haarfollikel entsprechen in ihrer Ausbildung dem nach 3 1/2 Wochen gesehenen Bild.

Nach 17 Wochen ist das histologische Bild der Epidermis nicht sichtbar verändert gegenüber der 9 Wochen exponierten Epidermis. Nur in der Dermis zeigen sich einige Veränderungen. Zahlreiche Fibrozyten sind sichtbar, insgesamt ist die Dermis weit weniger zellreich und weist eine dichte Lagerung kollagener Faserbündel auf. Der Ohrknorpel ist stellenweise frakturiert und usuriert (s. Abb. 13). Es bilden sich Abknickungen in der Knorpelspange, deren inneres Knie durch neu proliferiertes Bindegewebe ausgefüllt ist. Die Haarfollikel entwickeln sich meist zu cystisch erweiterten Haarbälgen mit lockerem Keratingehalt. Daneben gibt es jedoch auch anagene Haarfollikel. Vom Perichondrium aus findet eine Erneuerung des Knorpels statt.

cc) Thermal geschädigte Epidermis

Das histologische Bild nach Verbrühung zeigt in den ersten 3 Wochen eine Versmälnerung der Epidermis, verbunden mit einer Verkleinerung der Einzelzelle. Die dermo-epidermale Verbundzone verläuft gerade (s. Abb. 15). In einigen Schnitten kann eine Faltung der gesamten Epidermis beobachtet werden (s. Abb. 16). Nur der Knorpel widersetzt sich diesem Schrumpfungsprozeß. Die Dermis ist relativ zellarm und von groben, frakturierten Kollagenfasern durchzogen. Nach 9 Wochen macht sich eine gering ausgeprägte Hyperplasie der Epidermis bemerkbar, die nach 17 Wochen weiterhin zunimmt (s. Abb. 17). Die dermo-epidermale Verbundzone zeigt jetzt einen wellenförmigen Verlauf. Auch hier ist eine Faltung der Gesamtepidermis zu beobachten. Dabei erweist sich die Epidermis in der Konkavität einer solchen Falte als dicker, auch die Retezapfen sind länger. Das Bild der Dermis ist unverändert. Der Knorpel bildet ebenfalls Abknickungen (s. o.), deren Winkel von neu gebildetem Bindegewebe ausgefüllt sind (s. Abb. 19); teilweise ist der Knorpel nekrotisch (s. Abb. 18).

II. Meerschweinchenepidermis

5. Photographische Abbildungen der mikroskopischen Gewebsschnitte

Abbildungen 8 - 19

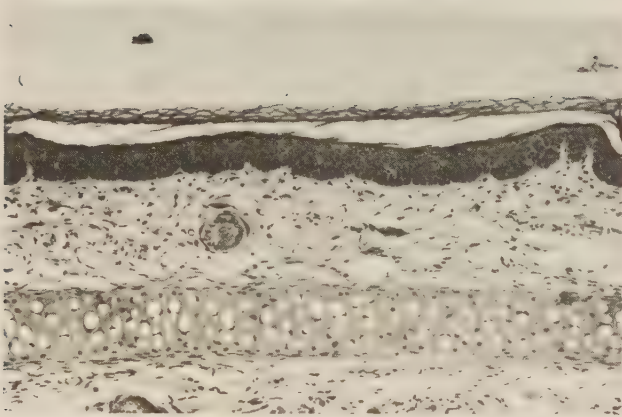


Abb. 8

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Unbehandelt. Mikr. Vergrößerung: 25,6-fach.

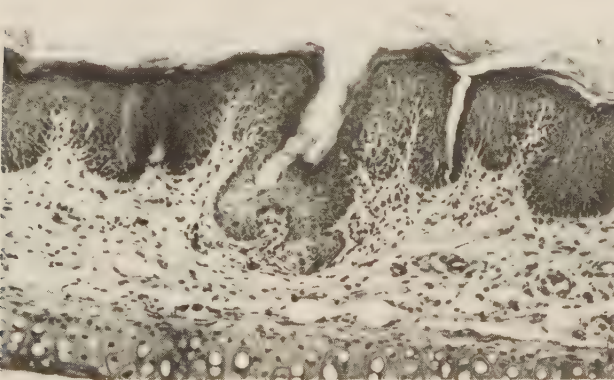


Abb. 9

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

7-tägige, täglich erfolgende n-Hexadecananwendung.

Die Epidermis ist verbreitert; die Dermis locker; entzündliche Infiltrationen im subepidermalen Papillarkörper.

Mikr. Vergrößerung: 25,6-fach.

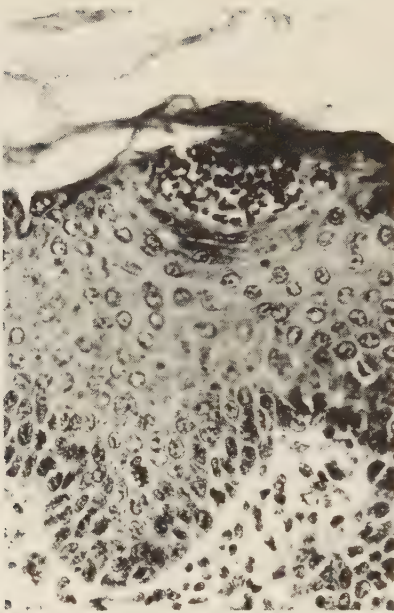


Abb. 10

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

7-tägige, täglich erfolgende n-Hexadecananwendung.

Mikroabszeßartige Leukozytenansammlung unter dem Str. corneum. Zahlreiche Mitosen im basalen Zellager.

Mikr. Vergrößerung: 64-fach.



Abb. 11

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

1 Woche nach Verbrühung 7-tägige, täglich erfolgende n-Hexadecananwendung.

Stark verbreiterte Epidermis mit plumpen Retezapfen. Verhältnismäßig zellarme Dermis.

Mikr. Vergrößerung: 25,6-fach.

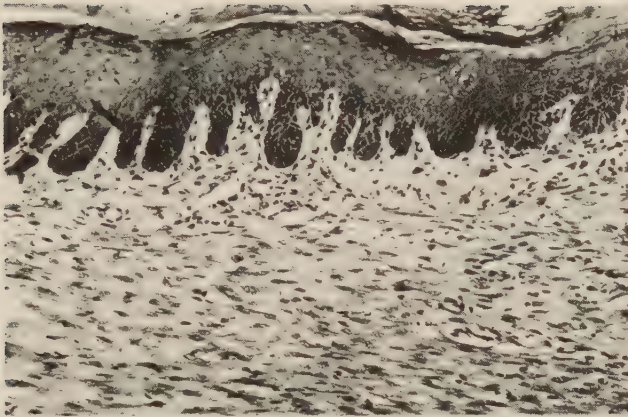


Abb. 12

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

2 1/2 Wochen nach Verbrühung 7-tägige, täglich erfolgende n-Hexadecananwendung.
Fischzugähnliche Anordnung der Fibroblasten, die zu einer Fibrosierung der Dermis führen.

Mikr. Vergrößerung: 25,6-fach.



Abb. 13

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

8 Wochen nach Verbrühung 7-tägige, täglich erfolgende n-Hexadecananwendung.
Die Epidermiszapfen sind fingerförmig ausgezogen. Der Knorpel ist frakturiert.

Mikr. Vergrößerung: 16-fach.

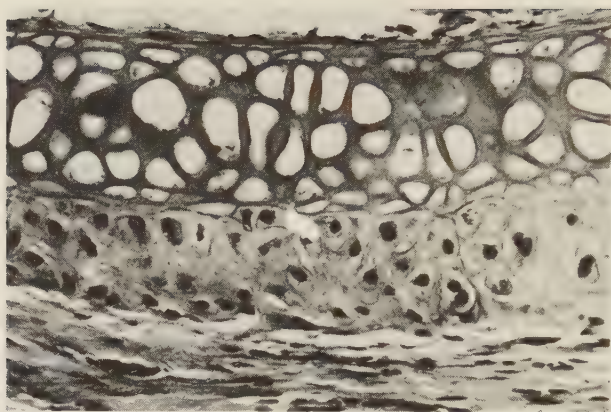


Abb. 14

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

8 Wochen nach Verbrühung täglich erfolgende, 7-tägige n-Hexadecananwendung.

Vom Perichondrium aus findet eine Neubildung des Knorpels statt.

Mikr. Vergrößerung: 100-fach.

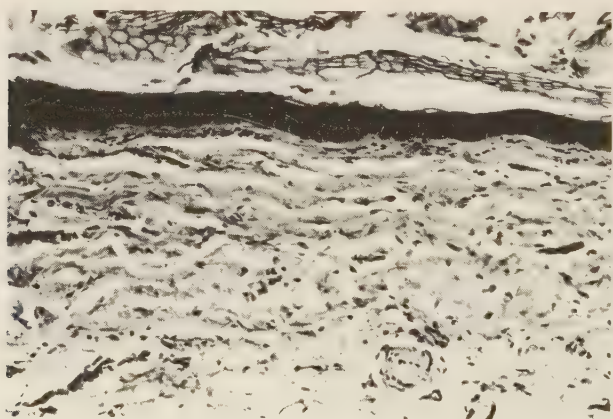


Abb. 15

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Entnahme des Präparates 2 Wochen nach Verbrühung.

Vollständiges Verstreichen des wellenförmigen Verlaufs der dermo-epidermalen Verbundzone. Die Epidermis ist stark verschmälert.

Mikr. Vergrößerung: 25,6-fach.

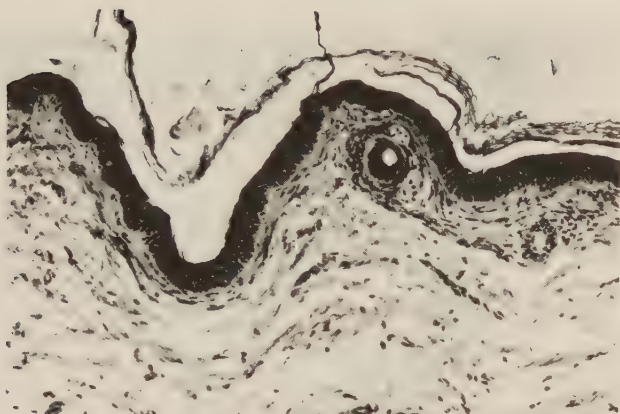


Abb. 16

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Entnahme des Präparates 2 Wochen nach Verbrühung.

Starke Faltung der Epidermis. Die Dermis ist zellarm und von groben, frakturierten Kollagenfaserbündeln durchzogen.

Mikr. Vergrößerung: 25,6-fach.

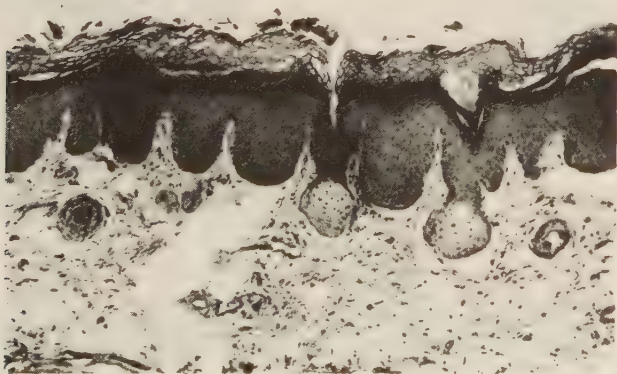


Abb. 17

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Entnahme des Präparates 17 Wochen nach Verbrühung.

Die Epidermis ist leicht verdickt. Die Haarfollikel sind näher aneinandergerückt.

Mikr. Vergrößerung: 25,6 - fach .

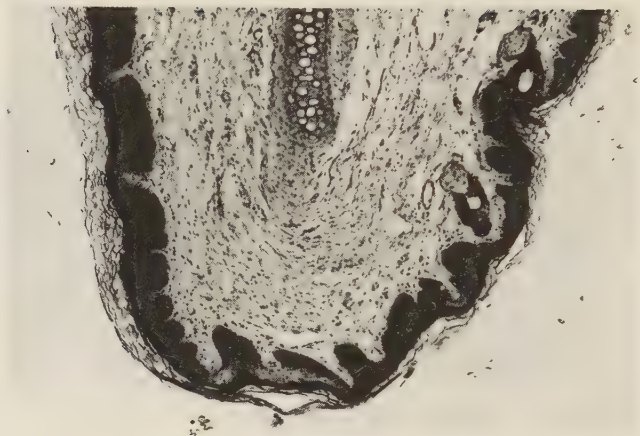


Abb. 18

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Entnahme des Präparates 17 Wochen nach Verbrühung.

Nekrose des randständigen Knorpels.

Mikr. Vergrößerung: 20,5-fach.

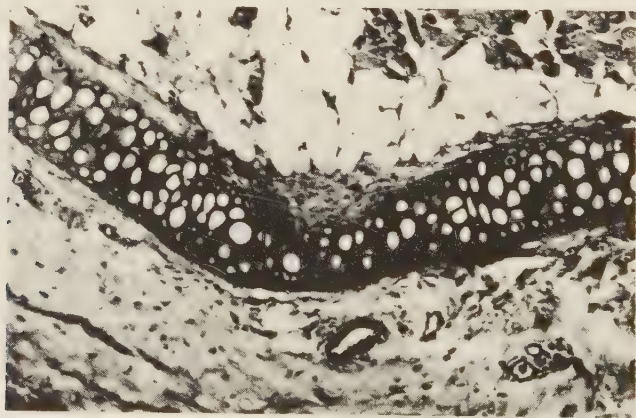


Abb. 19

Meerschweinchenepidermis von der Dorsalseite des Ohres.

Entnahme des Präparates 17 Wochen nach Verbrühung.

Der Knorpel bildet Abknickungen, die mit neu gebildetem Bindegewebe ausgefüllt sind.

Mikr. Vergrößerung: 51,2-fach.

D. BESPRECHUNG

I. Menschliche Epidermis

1. Untersuchungen über die Epidermisdicke

Wie vorher beschrieben zeigen sich bei quantitativer Auswertung der regionalen und altersmäßigen Unterschiede der menschlichen Epidermisdicke beachtliche Variationen. Zwar liegen Daten aus dem japanischen Schrifttum über die topographischen Unterschiede der Hautdicke vor, doch sind sie durch ungenügende Meßmethoden (Mikrometermessung) wenig verlässlich. Tsukuda (151) gibt Messungen aus 19 verschiedenen Regionen bei 5 verschiedenen Kindern im Alter von 5 - 12 Jahren an. Die von ihm errechneten Werte vergleicht er mit den von Yazawa (167), Atsugi (6) und Nakamura (113) mit gleicher Methodik erhaltenen Werten. Auffallend ist die von Fall zu Fall beträchtliche Schwankung der Einzelwerte. In einigen Punkten zeigen sie jedoch Übereinstimmung. Die Volarseiten der Extremitäten erreichen die höchsten Werte. Die Epidermis des Rückens ist relativ dünn (0,029 - 0,04 mm). Die Epidermis von Palma manus und Planta pedis weist eine Dicke von 0,75 - 1,2 mm (85), am übrigen Körper nur 0,04 - 0,23 mm (85) auf. Eine geringe Zunahme der Epidermisdicke an einigen Hautarealen stellte Tsukuda (151) mit zunehmendem Alter seiner Kinder fest.

Bei der Bestimmung der Epidermisdicke differenzierte Drosdoff (50) zwischen Stellen über den Papillen und solchen zwischen diesen. Er machte ebenfalls umfangreiche Mikrometermessungen regional unterschiedlicher Epidermis.

Tabelle 7 (nach Drosdoff)

Dicke der Epidermis verschiedener Hautstellen. Gemessen in μ . 56-jähriger Mann.

	Suprapapillär	Interpapillär
Stirn	59 - 87	64 - 118
Wange	81 - 105	89 - 141
Gesäß	88 - 223	130 - 284
Hohlhand	487 - 551	537 - 730
Fußsohle	600 - 725	700 - 788

Etwas höhere Werte verglichen mit den Meßergebnissen dieser Arbeit ergeben sich am Rücken menschlicher Epidermis bei planimetrisch in gleicher Weise ausgeführten Messungen einer Untersuchung von Christophers (40), die die Altersgruppen von 18 - 21 Jahre (3 Werte) und 74 - 87 Jahre (4 Werte) umfaßt.

Verschiedene Autoren beobachteten weiterhin, daß die Ausbildung von regional unterschiedlichen Epidermisdicken in ursächlichem Zusammenhang mit der Dichte der Haarfollikel steht (11, 37, 101, 105). Je geringer die Follikeldichte, desto höher sind die Meßwerte für die Epidermisdicke im histologischen Präparat. Jedoch nur Szabo (132) machte quantitative Angaben über die Häufigkeit und Verteilung der Hautadnexe in den verschiedenen Hautarealen der menschlichen Epidermis.

Genauere Meßwerte liegen erst wieder für die Epidermisdicke anderer Säugetiere vor. So stellten Christophers und Petzold (45) bei Untersuchungen am Meerschweinchen signifikant höhere Werte für die Epidermisdicke der Dorsalseite des Ohres als für den Rücken fest.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Untersuchungen an der menschlichen Epidermis (s. o.), steht mit diesen Messungen im Einklang, daß die Epidermis über dem Ohr vom Meerschweinchen eine wesentlich geringere Haarfollikeldichte und Behaarung aufweist als über der Flanke.

2. Ursachen der Ausbildung unterschiedlicher Epidermisdicken

a) Entwicklungsgeschichtliche und genetische Determinierung

Die Beantwortung der Frage nach der Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens kann sicher teilweise durch eine frühe entwicklungsgeschichtliche und genetische Determinierung erklärt werden (13, 14). Die Haut und ihre Anhangsgebilde besitzen eine eigene Lage-, Form- und Strukturentwicklung (85). So stehen die regionalen Unterschiede des Papillarkörpers der menschlichen Haut in engem Zusammenhang mit der Anordnung der Haarbälge und Schweißdrüsen (84). Die topographischen Un-

terschiede betreffend nicht nur die morphologisch faßbaren Merkmale, sondern auch die Reaktionsweise der verschiedenen am Aufbau beteiligten Gewebe. Schon Drosdoff (50) stellte im Einklang mit anderen Autoren fest, daß die Epidermis der Fußsohle und des Handtellers dicker ist als an jeder anderen Stelle des menschlichen Körpers.

Dieses Ergebnis erhält man schon am 12 Wochen alten Embryo, wie Untersuchungen von Medawar und anderen Autoren (109, 122) zeigten. Medawar schließt nach verschiedenen Transplantationsexperimenten, daß der Unterschied zwischen einer Zelle der Fußsohle und einer Zelle des gesamten übrigen Hautepithels des menschlichen Körpers so groß ist wie der Unterschied einer Schilddrüsenzelle von einem Neuron. Dieser Unterschied sei entwicklungsgeschichtlichen Ursprungs und manifestiere sich in der genetisch bedingten Fixierung der somatischen Zelle.

Steding (139) wies die von Blechschmidt (14) aufgestellte Hypothese experimentell nach, daß der Behinderung des Flächenwachstums von Epithel ein kompensatorisches Dickenwachstum dieses Epithels folgt, das bedeutsam für die Differenzierung des Epithels als auch des darunterliegenden Mesoderms ist. Form und physiologische Leistung jeder Zelle ist also teils genetisch bedingt, teils wird sie von den umgebenden Strukturen während der embryonalen Entwicklung geprägt (164).

b) Einfluß der Dermis auf die Entwicklung der Epidermis

Diese Erkenntnis sollte jedoch nicht für die gesamte Zellpopulation des Integuments gelten. Die Basalzellschicht besitzt eine Pluripotenz in der Bildung eines regional charakteristischen Epidermistyps, wie Billingham und Silvers feststellten (11, 12). Bei Übertragung isolierter Epidermiszellen am erwachsenen Tier von der Fußsohle auf die Flanke, bzw. der Flanke auf das Ohr, fanden die Autoren, daß die Zellen eine der Wirtsumgebung morphologisch und funktionell entsprechende Epidermis aufzubauen vermögen. Die 'pluripotente' Epidermiszelle (100) unterliegt demnach durch Kontakte mit der Dermis einer dauernden Steuerung zur Erhaltung der regionalen epidermalen Spezifität. In vitro Experimente mit Hühnerembryonen (128) ergaben ebenfalls, daß die Dermis die Differenzierung der Epidermis bestimmt.

Schon vor diesen Untersuchungen hatten verschiedene Autoren (106 - 108, 159 - 161) über die Abhängigkeit in vitro gezüchteten Materials von darunter liegendem Mesenchym berichtet.

Inwieweit die regionale Unterschiedlichkeit der epidermalen Differenzierung einer dermalen Steuerung unterworfen ist (4, 48, 52, 71 - 74, 93, 106 - 108, 112, 120, 127, 150, 154, 155, 159 - 161) oder einem genetisch festgelegten Code folgt, kann nicht geklärt werden. Es ist jedoch anzunehmen, daß bei der Ausprägung der epidermalen Strukturen nur ein geringerer Teil der Vorgänge tatsächlich genetisch fixiert ist, denn bei den Transplantationsexperimenten Medawars (109) ist ein Einfluß der zugehörigen Dermis nicht auszuschließen.

c) Unterschiedliche Wachstumskinetik einzelner Epidermisabschnitte

Auch über die mit der Gewebsalterung verbundene Frage der proliferierenden Aktivität der Epidermis sind im Vergleich zu anderen Geweben (47, 96, 99, 103, 143 - 145) nur wenige Angaben zu erhalten (94, 146 - 148). Thüringer und Cooper (146, 147) haben an der Bauchhaut des Menschen die Mitoserate untersucht. Sie fanden mit zunehmendem Alter ein Anwachsen der Mitosezahl und eine Abnahme der Ausbildung der in die Dermis vordringenden Reteleisten. Zu gleichen Ergebnissen kam Katzberg (94). Mit dem Ansteigen des Mitoseindex während des zunehmenden Lebensalters findet eine Verminderung der Gesamtzahl der Zellen je Flächeneinheit statt.

Whitely et al. (162) erhielten bei ihren Untersuchungen über das altersmäßige Verhalten der Epidermis von Mäusen differente Ergebnisse. Auch sie fanden eine Verringerung der Zellzahl, jedoch eine Abnahme der mitotischen Aktivität.

Die Arbeiten der erstgenannten Autoren enthielten nur Mitoseindexangaben ohne Messung der Mitosedauer, so daß die Irrtumswahrscheinlichkeit ihrer Beobachtung hoch ist.

Verschiedene Autoren (40, 42, 46, 55, 92, 149, 158) kommen in ihren Untersu-

chungen an Meerschweinchen- und menschlicher Epidermis zu einem fast gleichen DNS-Syntheseindex von 4,5 % aller Basalzellen, der wohl als Basiswert für die physiologische Regeneration angesehen werden kann.

Christophers (40) schließt daraus: "Da unter den Bedingungen einer ungestört verlaufenden Zellneubildung DNS-Synthese und Mitosen ausschließlich in der Basalzellschicht stattfinden, die Zahl der Basalzellen wiederum im direkten Verhältnis zur Länge der Basalmembran steht (vorausgesetzt, daß sich das Zellvolumen nicht ändert), so kann man aus den Messungen der BML auf die Größe des proliferierenden Zellpools schließen, wenn man annimmt, daß eine minimale Zellneubildung (s. o.) unter Ruhebedingungen nicht unterschritten wird, d. h. die Zunahme der Basalzellen auch eine Zunahme der neu sich bildenden Tochterzellen bedeutet".

Diese These kann allen in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen zugrunde gelegt werden; denn bei Zunahme des Epidermisvolumens zeigt sich parallel auch eine Zunahme der BML, die ein Maß für die Größe der proliferierenden Basalzellschicht ist. Die graphische Darstellung (s. Abb. 4), in der die Werte der EF in Abhängigkeit zur jeweils prozentualen Zu- bzw. Abnahme der BMI eingetragen sind, bringt die nicht zu übersehende Korrdinierung dieser beiden Wachstumsfaktoren zum Ausdruck.

Einen weiteren Punkt zur Aufklärung der topographischen Verschiedenheit der einzelnen Hautareale liefern Überlegungen von Christophers (40). Er fand in autoradiographischen Untersuchungen bei unterschiedlichem Epidermisvolumen des Meerschweinchenrückens und -ohres den gleichen Markierungsindex der in der S-Phase befindlichen Basalzellen, jedoch eine unterschiedliche Erneuerungszeit beider Gewebe. Daraus folgert er: "Wenn bei einem an beiden Epithelabschnitten gleichen Markierungsindex - der unter diesen Umständen einer annähernd gleichen Zellneubildungsrate gleichgesetzt werden kann - das Organvolumen infolge erhöhter Zellzahl vergrößert ist, so bedeutet dieses, daß die Verweildauer der Zelle in dem Differenzierungsabschnitt der Epidermis (q-compartment - (19)) verlängert ist. Die Ausdifferenzierung zur Hornzelle verläuft somit am Ohr wesentlich langsamer und bedingt das Anwachsen der Zellpopulation des q-compaments".

Eine Beurteilung der altersabhängigen Unterschiedlichkeit ist anhand der vorhandenen Literatur nicht möglich, da sich die neueren autoradiographischen Arbeiten (40, 42, 46, 55, 92, 149, 158) zwar mit der Erneuerungszeit der Epidermis in ihrer lokalisatorischen Abhängigkeit befaßten, jedoch nicht in ihrer altersmäßigen. Ausführliche Arbeiten gibt es nur über die histologisch sichtbaren Veränderungen von Epidermis und Dermis in ihrem altersmäßigen Wandel (44, 142).

Bei der Frage nach der Ursache für die unterschiedliche regionale und altersmäßige Beschaffenheit der Epidermis spielen demnach folgende Faktoren eine Rolle:

1. Entwicklungsgeschichtliche und genetische Determinierung der epidermalen Strukturentwicklung.
2. Dermale Steuerung der Zelldifferenzierung in der Epidermis.
3. Unterschiedliche Erneuerungszeit der Zellen in den einzelnen Epidermisabschnitten.

Außerdem ist weiterhin zu beachten (s. u.):

4. Nicht analoges Wachstum der Epidermis bei der allgemeinen Organentwicklung im Kindesalter.
5. Mechanische und andere Umwelteinflüsse verbunden mit einer unterschiedlichen Exposition der einzelnen Hautareale.

3. Topographische und altersmäßige Unterschiede der Epidermis anhand der vorherigen Untersuchungen

In den vorherigen Ausführungen dieser Arbeit wurde schon auf die beachtliche Abnahme des Volumens und besonders der BML von Rücken und Abdomen in den Altersklassen zwischen 10 und 30 Jahren hingewiesen. Auch Szabo (132) weist auf die viel dichtere Verteilung der Haarfollikel im Kindesalter hin. Es ist anzunehmen, daß es durch die mit dem Wachstum des Kindes verbundene Oberflächenvergrößerung des Integuments zu einer Entfaltung der Epidermis kommt, die sich nicht proportional dem Wachstum der übrigen Organe vergrößert. Durch die not-

wendige Vergrößerung des Hautmantels kommt es zu einer Streckung der Papillar- und Epidermalleisten, einem Auseinanderweichen der Hautadnexe und einem verminderten Epidermisvolumen.

Die sonst nicht sehr differenten Werte für Stirn und Wange gegenüber denen des Rumpfes scheinen einer anderen Wachstumstendenz zu folgen. Hier zeigt sich ein mäßiges Anwachsen der Epidermisdicke und der BML im Laufe des Alters. Dazu ist zu sagen, daß die epidermale Oberfläche des Schädels schon beim Kleinkind im Verhältnis zu seiner übrigen Körperoberfläche von den Werten des Erwachsenen nicht allzu stark abweicht, so daß die allgemeine Organentwicklung, d. h. bei der Epidermis also die Vergrößerung von Volumen und BML, mitvollzogen wird. Erst die natürliche Alterung bringt den am Rumpf schon wesentlich früher beobachteten Abfall der Epidermisdicke.

Die Werte für Rumpf und Gesicht spiegeln den Alterungsprozeß in einer Abnahme ihrer Flächen- und BML-Werte wider. Diese Feststellung beinhaltet einmal eine Verringerung der Gesamtzellzahl, zum anderen eine Minderung der Basalzellen, die unter physiologischen Bedingungen die teilungsaktiven Zellen darstellen (55, 56, 61 - 64, 100, 116 - 118, 156 - 158). So ist mit der Abflachung der dermo-epidermalen Verbundzone eine Abnahme der mitotischen Aktivität als wahrscheinlich anzunehmen.

Besonders ausgeprägt zeigt sich dieser Vorgang im Gesicht, wo im histologischen Bild ein vollständiges Verstreichen der dermoepidermalen Verzahnung in der Höchstaltersgruppe zu beobachten ist. Da Stirn und Wange in weit höherem Maße als Abdomen und Rücken schädigenden Umwelteinflüssen und intensiver Sonnenbestrahlung ausgesetzt sind, erhebt sich die Frage, ob diese starke Minderung sowohl der Zellpopulation des Str. Malpighii als differenzierender Zellpool, als auch der Basalzellen mit der Fähigkeit zur Zellteilung und -proliferation, im Zusammenhang mit den in der Klinik bekannten Erscheinungen der 'Altershaut' (senile Elastose und Keratose) steht oder sogar schon eine Disposition für die hohe Häufigkeit von Hautmalignomen des Gesichtes in diesem Alter darstellt. Dieses kann anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht geklärt werden. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang der Gedanke, daß mit der Verklei-

nerung des differenzierenden Zellpools ein Verlust der differenzierenden Eigenschaften der epidermalen Zellen verbunden ist und eventuell eine Entdifferenzierung der Zellpopulation stattfindet (s. auch 121).

Bei Betrachtung der Werte an der Palma und dem Dorsum manus scheint die reaktive Anpassung an die Umweltbedingungen - man denke an die ständige mechanische Beanspruchung und die vermehrte Abnutzung - die schon genetisch vorbedingte physiologische 'Hyperplasie' der Epidermis zu verstärken und sich dem natürlichen Alterungsprozeß nicht zu unterwerfen. Auch hier geht die Vermehrung des Epidermisvolumens mit einer teilweise exzessiven Verzäpfung von Dermis und Epidermis einher. Es sei darauf hingewiesen, daß mit der erhöhten Zellproliferation auch eine Vermehrung der differenzierenden Zellen einhergeht, deren Aufgabe es ist, eine lückenlose Hornschicht zu bilden. Sie erreicht an Handteller und Fußsohle in Korrelation zu proliferierendem und differenzierendem Abschnitt ihre größte Ausdehnung (s. auch 68).

II. Meerschweinchenepidermis

1. Wirkungsweise des n-Hexadecans

Über die Wirkung verschiedener Substanzen unspezifischer, cocarcinogener und carcinogener Art (Lit. s. Einleitung, 123), die nach lokaler Applikation eine Hyperplasie und Hyperkeratose der Epidermis hervorrufen, berichten zahlreiche Autoren. Besonders umfangreich sind die Arbeiten über den Wirkungsmechanismus der Hyperplasieentstehung nach Auftragen von nichtcarcinogenen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, organischen Säuren, Aminen und Aldehyden (20 - 22, 24 - 27, 81 - 83, 95, 124 - 126, 137). Hoekstra und Philipps (83) befaßten sich mit der Dermatotoxizität verschiedener Mineralölfractionen bei örtlicher Auftragung auf Meerschweinchenepidermis. Sie fanden, daß bei aliphatischen Kohlenwasserstoffen die Gruppen mit 16 bis 19 C-Atomen den größten Effekt hervorriefen; von diesen hatte wiederum das n-Hexadecan die höchste 'Toxizität'. Die Autoren folgerten, daß gerade die Molekülgröße des n-Hexadecans optimal ist, um die Hautbarriere zu passieren.

Rossmiller et al. (125) untersuchten den Penetrationsmechanismus des n-Hexadecans. Der dermatotoxische Effekt des n-Hexadecans wird gemindert durch gleichzeitige Applikation kurzkettiger Kohlenwasserstoffe, die mit den n-Hexadecanmolekülen beim Eindringen in die Epidermis und Dermis konkurrieren, ihrerseits aber keine Hautschäden hervorrufen. Docosan und Mineralöl z. B. reduzieren spezifisch die Aufnahme des n-Hexadecans in die Dermis, damit verbunden ist eine geringere Hyperplasie und Hyperkeratose der Epidermis. Daraus ist zu schließen, daß die dermale Reaktion mit verantwortlich für die durch das n-Hexadecan hervorgerufenen Änderungen der Epidermis ist.

Die Hyperplasie ist wesentlich ausgeprägter, wenn mehrere Applikationen vorgenommen werden. Gleiche Beobachtungen machten auch andere Autoren, daß nach einer einmaligen Auftragung eines Hyperplasieinduktors, wie es z. B. das Crotonöl ist, keine nennenswerte Epidermisverdickung auftritt (58, 140, 141).

Die Kenntnis der hyperplasieerzeugenden Eigenschaften des n-Hexadecans bietet

die Möglichkeit, die Hyperplasieentstehung chronologisch zu verfolgen, sowie die damit verbundene gesteigerte Epidermopoese und Hyperkeratose, die eine entscheidende Rolle bei der Genese verschiedener Hauterkrankungen spielen, z. B. der Psoriasis, dem Ekzem und der Neurodermitis (5, 16, 17, 18, 40, 59, 153, 158, 159).

Die Volumenzunahme nach n-Hexadecananwendung erreicht ein Maximum nach 9 - 12 Tagen Behandlungsdauer (40, 124) und beträgt dann das 4,7-fache ihres Ausgangswertes. Analoge Untersuchungen an Vitamin A-Säure behandelter Epidermis und an Psoriatikerhaut zeigten, daß das Epidermisvolumen bei entsprechender Stimulation das 5-fache seiner ursprünglichen Größe nicht übersteigt (40). Dabei zeigt sich eine enge Beziehung zwischen dem Wachstum des Epidermisvolumens und der Verlängerung der Basalmembran, d. h. der dermo-epidermalen Verbundzone, die ein Maß für die Größe des proliferierenden Zellpools als auch der Ausprägung der dermal bedingten Papillomatose ist.

Setzt man das Wachstum von EF und BML zueinander in Beziehung, so ergibt sich auch bei dem experimentell induzierten Epidermiswachstum ein annähernd konstantes Verhältnis beider Größen (s. Abb. 7). Der enge Zusammenhang zwischen Wachstum von Epidermis und Papillarkörper bzw. BML stellten schon andere Autoren fest (39, 153, 154). Zwei weitere Autoren erhielten ein annähernd konstantes Verhältnis auch bei hyperkeratotischen Dermatosen (59).

2. Verhalten von Epidermis und Dermis nach thermalen Verletzungen und Substanzverlusten

a) Reaktives Geschehen in der Dermis

Auch nach Verbrennungen, Verbrühungen und offenen Läsionen der Haut kommt es nach einiger Zeit zu einer reoperativen Verdickung und Kontraktion von Epidermis und Dermis (2, 65, 90, 97, 98, 111, 115, 165, 166). Jeder frische Hautdefekt füllt sich zunächst mit Wundsekret aus Blut und Lymphe, das bald zu einem

festen Wundschorf gerinnt. In den ersten 12 Stunden entwickelt sich eine akute Entzündung, gekennzeichnet durch vermehrte Kapillardurchlässigkeit mit Exsudation von Fibrin und zelliger Infiltration der Dermis. Die Wunde wird von einem Leukozytenwall unterwandert. Im histologischen Bild zeigen sich vermehrt Fibroblasten und eine stärkere Gefäßneubildung (s. Abb. 12, Lit.: 51, 64, 76, 114, 115).

b) Wundkontraktion

Ein großer Hautdefekt vergrößert sich bald nach der Wundsetzung durch die elastische Spannung der Wundumgebung geringgradig in Richtung der Spaltlinien der Haut, danach verkleinert sich der Defekt progredient zum größten Teil durch Wundkontraktion, zum kleineren durch Epithelisation (1 - 3, 10, 51, 70, 77, 165, 166). Abercrombie et al. zeigten an Untersuchungen mit Rattenhaut, daß kleine Wunden sich durch Kontraktion um 60 % zwischen dem 4. und 10. Tag nach der Verwundung verkleinern (1, 2). Große Wunden an Kaninchenhaut verringern sich in ihrer Ausdehnung bis zum 40. postoperativen Tag um 90 % ihres Gebietes (3, 10). Um diese großen Unterschiede in Form und Ausdehnung einer Wunde innerhalb so kurzer Zeit zu ermöglichen, ist die Ausbildung eines Granulationsgewebes notwendig (10).

c) Fibroblastentätigkeit

Untersuchungen an nicht genähten Wunden zeigten, daß die Kontraktion der Wunde endet, wenn Fibroblasten nicht mehr in genügender Zahl vorhanden sind, um dem entgegengerichteten Zug der Haut zu widerstehen (1, 89). Higton et al. maßen die Kontraktionsstärke einer Wunde an Kaninchenhaut (80). Sie entsprach fast genau derjenigen, die James und Taylor für Fibroblastenkulturen gefunden hatten (91). Es ist daher anzunehmen, daß Fibroblasten mitverantwortlich sind für die Wundkontraktion (51, 91).

Studien des Mitoseindex normaler dermaler Fibrozyten zeigten keine reguläre Erneuerung dieser Zellen. Sie erwiesen sich als ungewöhnlich inert (67). Es ist jedoch anhand histologischer Untersuchungen anzunehmen, daß nach Verwundung

in den lockeren Schichten des subepidermalen Bindegewebes - d. h. dem Teil der Dermis, die zwischen dem retikulären Anteil der Dermis und der Epidermis liegt - Mitosen stattfinden. Die mitotische Inaktivität des retikulären Teils der Dermis schließt nicht aus, daß Fibrozyten von hier in das Gebiet der Wundheilung einwandern (69).

d) Narbenbildung

Alle Narben haben die Tendenz zur Schrumpfung, die auf der Eigenschaft der kollagenen Fasern beruht, sich mit zunehmender Alterung zu verkürzen, d. h., daß das Narbengewebe entsprechend der Eigenspannung bei entspanntem Umgebungsgewebe schrumpft (76). Es spielen also zwei Faktoren bei der Schrumpfung eines verletzten Gewebes eine Rolle:

1. Kontraktion der sich zurückbildenden Fibroblasten.
2. Schrumpfung der alternden Kollagenfasern.

e) Lokale Stoffwechselstörungen

Geringgradige thermale Schädigung ruft nicht nur cytologische Veränderungen der Epidermis, sondern auch des subepidermalen Papillarkörpers hervor (111). Bei schweren Verbrühungen des Rückens von Meerschweinchen, die vorher am nicht geschädigten Abdomen eine Schnittwunde erhielten, stellt sich zusätzlich ein lokaler Eiweißverlust und Vitamin C-Mangel ein (97, 98). Beide Faktoren führen zu einer Verzögerung der Wundheilung. Die Epithelisation ist ungestört, die Fibroblastentätigkeit und Kollagenbildung setzen jedoch verspätet und anfangs auch vermindert ein.

Normalerweise erreicht die Anzahl der Fibroblasten bei der Wundheilung ein Maximum nach 8 - 12 Tagen (138), bei der kombiniert behandelten Epidermis dieser Versuche sind nach 2 Wochen erst sehr wenig Fibroblasten zu sehen, während sie nach 3 1/2 Wochen die dermalen Strukturen vollkommen ausfüllen (s. Abb. 12). Die Fibroblastentätigkeit setzt also extrem verzögert ein, wenn auch dann überschießend. Damit ist eine gleichfalls ausgeprägte Kollagenfaserbildung in den spä-

teren Behandlungswochen verbunden, die wiederum zu einer Schrumpfung und Verdickung der Epidermis führt.

3. Ursachen der epidermalen Hyperplasieentstehung

Diese Erscheinungen waren der Anlaß Analoguntersuchungen mit dem Ziel durchzuführen, besonders durch die zeitabhängige Verfolgung experimentell induzierter Größenveränderungen Hinweise auf eine möglicherweise vorliegende Gesetzmäßigkeit im Ablauf der epidermalen Regeneration und Hyperplasieentstehung zu erhalten. Es stellt sich dabei die Frage, ob die Auslösung der gesteigerten Epidermopoese in der Basalzellschicht oder der Dermis liegt.

a) Epidermale Faktoren der Hyperplasieentstehung

Als epidermaler Faktor einer sich entwickelnden Epidermishyperplasie käme die Aufhebung der Wirksamkeit eines lokal vorhandenen Mitoseinhibitors in Frage. So zeigte Bullough (33), daß die mitotische Aktivität der Basalzellen durch hohe Konzentration von Adrenalin und Glucocorticoiden reduziert wird. Steigt die mitotische Aktivität der Epidermis nach Schädigung an, werden die Zellen in zunehmendem Maße resistent gegenüber diesen Hormonen, so daß eine hohe Mitoserate in Anwesenheit dieser Hormone bestehenbleibt (32, 34). Daraus schlossen Bullough et al. (31), daß eine erhöhte mitotische Aktivität auf den lokalen Verlust eines Mitoseinhibitors zurückzuführen ist.

Diese Substanz wurde als Chalon bezeichnet, das von verschiedenen Geweben sezerniert wird, um die mitotische Aktivität in eben diesen Geweben durch deren Unterdrückung zu kontrollieren (15, 28, 30, 31, 75, 87, 88). Unter anderem führt Bullough die Entstehung der Psoriasis auf diese Chalon-Theorie zurück, indem es durch Kontrollverlust infolge eines zu niedrigen Inhibitorspiegels in den keratinisierenden Schichten zu Verhornungsstörungen kommt (29).

Bei Aufhebung der epidermalen Funktionszonen kommt es ebenfalls zu einer Hyper-

plasie, die sich in einer Störung der Epidermopoese und Keratinisierung ausdrückt. So entwickeln sich nach Vitamin A-Säureauftragung auf die Epidermis eine Parakeratose verbunden mit verstreut im differenzierenden Anteil der Epidermis liegenden Mitosen (39, 40, 43, 52). Beim Rectumpapillom zeigt sich ein vollständiger Verlust der Funktionszonen mit dem 'proliferating' und 'differentiating pool' (49).

b) Dermale Faktoren der Hyperplasieentstehung

Größere Bedeutung bei der Entstehung einer Epidermishyperplasie scheinen jedoch auch dermale Faktoren zu haben.

Die Volumen- wie auch die BML-Zunahme ist bei n-Hexadecananwendung mit vorheriger Verbrühung nicht die Summe beider Noxen. Bei Einwirkung beider Schäden potenzieren sie sich. So ist bei einer einwöchigen, 7-maligen n-Hexadecananwendung eine 3,6-fache Volumenzunahme zu verzeichnen (s. o.), eine maximale Volumenvergrößerung tritt jedoch erst nach 9 - 12 Tagen Behandlungsdauer auf und beträgt dann das 4,7-fache ihres Ausgangswertes (40). Die durch Verbrühung und n-Hexadecan induzierte Epidermishyperplasie übertrifft noch den von n-Hexadecan hervorgerufenen Maximalwert. In dieser Untersuchung beträgt die Volumenzunahme der Epidermis nach thermaler und chemischer Schädigung der Haut das 5,75-fache des Normalwertes, was ungefähr dem von Christophers gefundenen Wert für Psoriatikerepidermis entspricht, bei der eine 5,79-fache Volumenzunahme zu verzeichnen war (40).

Daraus ist zu schließen, daß sich durch die thermale Vorschädigung die cytogene Toxizität des n-Hexadecans erhöht und in verstärktem Maße reaktive Vorgänge in Epidermis und Dermis hervorruft. Weiterhin ist anzunehmen, daß nach der kombinierten Schädigung die maximale Reizbeantwortung zum Teil dem Eindringen des n-Hexadecans in die Dermis zuzuschreiben ist, da es hier seine größte Wirksamkeit entfaltet, wie Rossmiller et al. beweisen konnten (125). Das histologische Bild bestätigt die starke Beteiligung dermalen Strukturen am Entstehen der Hyperplasie. Die Dermis zeigt eine wesentlich ausgeprägtere zellige Infiltration und bin-

degewebige Proliferation als bei nur thermal bzw. nur chemisch geschädigter Epidermis.

Mit dieser Volumenzunahme geht eine noch signifikantere Längenzunahme der dermo-epidermalen Verbundzone einher. Zudem ist die Verlängerung der Reteleisten und -zapfen sowohl bei der kombinierten als auch bei der nur thermal geschädigten Epidermis vor einer Volumenzunahme zu beobachten, d. h., daß eine Vergrößerung des proliferierenden Zellpools vor der des differenzierenden einsetzt (vgl. Abb. 5 u. 6).

Vergleichbare Ergebnisse erhielt Christophers bei Untersuchungen nach Hornschichtabriß und nachfolgender Salbenapplikation (38). Das Epidermisvolumen steigt auf das 3,5-fache des Ausgangsvolumens an. Nach Hornschichtabriß allein kommt es zu einer weit geringeren Hyperplasie. Ebenso setzt die Epidermopoese - gemessen anhand H^3 -markierter Zellen - eher ein als nach alleinigem Hornschichtabriß.

Untersuchungen an experimentell hervorgerufenem Cystenepithel am Meerschweinchenohr nach n-Hexadecananwendung lassen ebenfalls die Bedeutung der dermalen Einflußnahme auf die Ausdifferenzierung epidermaler Strukturen erkennen. So entwickeln sich eine Papillomatose und Akanthose nur dort, wo dermale Strukturen angelegt sind und fehlen, wenn das Wundbett von fremder Epidermis epithelialisiert worden ist (41).

c) Störungen des Fließgleichgewichtes von Zellneubildung und Zellverlust

Es ergeben sich drei verschiedene Möglichkeiten, die Störungen des normalerweise bestehenden Fließgleichgewichtes von Zellneubildung und Zellverlust zu erklären, die zu einer Hyperplasie, d. h. zu einem numerischen Anwachsen der Zellpopulation führt.

1. Erhöhte mitotische Aktivität bei gleichbleibender Ausdifferenzierungszeit: Proliferationsakanthose (119).

2. Gleichbleibende mitotische Aktivität bei verzögerter Ausdifferenzierungszeit: Reifungsverzögerungsakanthose (119, 87).
3. Hemmung der Fähigkeit, bei erhöhter mitotischer Aktivität beschleunigt auszureifen: Gehemmte Reifungsbeschleunigung (38).

Nicht die erhöhte mitotische Aktivität ist für die Epidermishyperplasie verantwortlich, sondern die Hemmung der mit der Ausdifferenzierung verbundenen Stoffwechselvorgänge und somit auch die Hemmung der Variabilität des Ausdifferenzierungsvorganges, d. h., daß die Einzelzelle länger im differenzierenden Abschnitt verweilt und somit zu einer Zunahme des Epidermisvolumens führt.

Am wahrscheinlichsten erscheint in diesen Versuchen, daß bei der maximalen Hyperplasie der kombiniert geschädigten Epidermis eine Proliferationsakanthose besteht. Die erhöhte mitotische Aktivität kann nicht mehr durch eine beschleunigte Reifung ausgeglichen werden, so daß es zu einer ausgeprägten Volumenzunahme kommt. Hingegen wird die Verlängerung der dermo-epidermalen Verbundzone und die damit verbundene erhöhte Basalzellpopulation nach Verbrühung, die 3 1/2 Wochen nach der Schädigung eintritt, nicht mit einer entsprechenden Volumenzunahme beantwortet. Sie setzt später und weniger ausgeprägt ein.

4. Hyperplasieentstehung nach kombinierter Schädigung anhand der vorherigen Untersuchungen

An rein mechanische Vorgänge ist bei der exzessiven Hyperplasie nach kombinierter Behandlung - neben anderen Faktoren - als auch nach thermaler Schädigung der Epidermis zu denken. Es ist eine Hyperplasieentstehung durch die starke bindegewebige Proliferation und Wundkontraktion ins Auge zu fassen. In den späteren Wochen spielt auch eine Verkürzung der stark vermehrten Kollagenfasern eine Rolle. Durch den damit verbundenen Schrumpfungsprozeß kommt es zu einer Kontraktion der epidermalen Strukturen, sichtbar an dem geringeren Abstand der Haarfollikel voneinander. Bemerkenswert ist, daß der Prozeß sicherlich von der Dermis mit beeinflußt wird, erkennbar an der hohen Zuwachsrate des Volumens

gerade in der Phase der stärksten bindegewebigen Proliferation und Fibroblastenbildung. Hingewiesen sei auch auf die bindegewebigen Verziehungen des Knorpels zu diesem Zeitpunkt.

Ob bei den nur mit n-Hexadecan behandelten Präparaten der gleiche Mechanismus wirksam ist, kann anhand der mikroskopischen Betrachtung nicht beurteilt werden. Die Zellinfiltrationen der Dermis sind fast ausschließlich entzündlicher Natur. Auch Abknickungen des Knorpels mit eingewuchertem Bindegewebe sind nicht zu sehen. Fest steht jedoch, daß makroskopisch eine Schrumpfung und Verdickung des Ohres zu beobachten ist und auch die Haarfollikel - wie schon bei der thermal bzw. kombiniert behandelten Epidermis - dichter zusammenrücken (s. Tab. 6).

III. Gemeinsame Faktoren der physiologischen Regeneration und der Hyperplasie- entstehung der Epidermis

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Epidermis heteromorphe Reize - seien sie physiologischer Natur wie bei der Regeneration der menschlichen Epidermis oder aber experimenteller Art wie bei der Hyperplasieentstehung der Meerschweinchenepidermis - mehr oder minder gleichförmig beantwortet. Beide Untersuchungen zeigen, daß das Basalzellager nie isoliert vergrößert wird, ohne daß sich nicht eine Vergrößerung des differenzierenden Abschnittes der Epidermis anschließt; umgekehrt ist bei einer Verkleinerung des proliferierenden Epidermisanteils mit einer Verringerung der differenzierenden Zellen zu rechnen.

Dieser dynamische Umbau der einzelnen Epidermisanteile scheint an die dermalen Strukturen gebunden zu sein, denn die Vergrößerung des proliferierenden Zellpools korreliert mit der Verlängerung der dermo-epidermalen Verbundzone. Fehlt diese Korrespondenz, ist nur mit einer Hypertrophie der Epidermis zu rechnen, wie die schon erwähnten Versuche mit Cystenepithelien gezeigt haben (41). Bei entsprechender Stimulation übertrifft das Epidermisvolumen - sei es im Rahmen einer Hauterkrankung oder nach experimenteller Steigerung - nicht viel mehr als das 5-fache seiner ursprünglichen Größe. Es stellt sich ein neues Gleichgewicht von Epidermopoese und Zellverlust her. Histologisch kommt es, unabhängig vom primären Angriffspunkt der Substanz, zu einem gleichförmigen 'psoriasiformen' Endbild (40).

Es ergibt sich, daß die Epidermis - liegt kein autonomes Wachstum vor wie beim Carcinom - eine monomorphe Reizbeantwortung zeigt, die nur zeitlich variiert werden kann, d. h. durch Beschleunigung oder Verlangsamung der zellregenerativen Vorgänge.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Epidermisdicke und die Basalmembranlänge menschlicher Epidermis wurden planimetrisch ausgemessen.

Die Gewebsschnitte wurden fünf verschiedenen Körperregionen entnommen (Stirn - Wange, Rücken, Abdomen, Handteller und Handrücken) und entstammen vier unterschiedlichen Altersgruppen (10, 30, 50 und 70 Jahre).

1. Die Epidermisdicke von Rumpf und Gesichtsregion variiert im Kindesalter nicht sehr, Handteller und Handrücken weisen schon frühzeitig hohe Werte auf. Im Laufe der Alterung nimmt das Volumen am Rumpf und an der Gesichtsregion geringfügig ab, während es an den distalen Extremitätenabschnitten eindeutig ansteigt.

In hohem Maße parallel erweisen sich die Meßergebnisse der Basalmembranlänge.

2. Als Ursachen für die unterschiedliche regionale und altersmäßige Beschaffenheit der Epidermis werden folgende Faktoren diskutiert:

- a) Entwicklungsgeschichtliche und genetische Determinierung der epidermalen Strukturen.
- b) Dermale Steuerung der Zelldifferenzierung in der Epidermis.
- c) Unterschiedliche Erneuerungszeit der Zellen in den einzelnen Epidermisabschnitten.
- d) Nicht analoges Wachstum der Epidermis bei der allgemeinen Organentwicklung im Kindesalter.
- e) Mechanische und andere Umwelteinflüsse verbunden mit einer unterschiedlichen Exposition der einzelnen Hautareale.

Die Epidermisdicke und Basalmembranlänge von Meerschweinchenepidermis wurden planimetrisch ausgemessen.

Die Tiere wurden 3 verschiedenen Behandlungen unterworfen:

- a) 1-wöchige tägliche Applikation von 0,1 ml n-Hexadecan auf die dorsale Seite des Ohres.
- b) Verbrühung des Ohres (Wassertemperatur 80°C , Expositionszeit 2 sec.). Entnahme des Präparates nach 2, 3 1/2, 9 und 17 Wochen.
- c) Verbrühung wie unter b), Applikation von n-Hexadecan wie unter a) 1 Woche vor Entnahme des Präparates. Entnahme des Präparates nach 2, 3 1/2, 9 und 17 Wochen.
- d) Kontrollwerte wurden von Präparaten unbehandelter Epidermis gewonnen.

1. n-Hexadecananwendung führt zur Hyperplasie der Epidermis. Diese Hyperplasie wird durch thermale Vorschädigung noch gesteigert. Nach 17 Wochen hat sich ein neues Gleichgewicht von Zellproliferation und Zellverlust eingestellt. Alleinige thermale Schädigung führt erst nach 4 Wochen zu einer geringfügigen Volumenzunahme.

Parallel zu der Vergrößerung des Epidermisvolumens verlängert sich die Basalmembran.

2. Als Ursachen für die epidermale Hyperplasieentstehung nach chemischer und thermaler Schädigung werden folgende Faktoren diskutiert:

- a) Mechanische Schrumpfung der Epidermis durch Wundkontraktion und bindegewebige Proliferation, sichtbar an dem verringerten Abstand der Haarfollikel.
- b) Dermale Faktoren, sichtbar an der hohen Zuwachsrate des epidermalen Volumens zur Zeit der höchsten Fibroblastenaktivität in der Dermis.
- c) Epidermale Faktoren durch Verlust eines epidermalen Mitoseinhibitors.
- d) Störungen im Fließgleichgewicht von Zellerneuerung und Zellverlust im Sinne einer Proliferationsakanthrose.

Die Epidermis beantwortet unterschiedliche Reize - seien sie physiologischer Natur oder experimenteller Art - mehr oder minder gleichförmig. Vergrößerung oder Verkleinerung der einzelnen Epidermisabschnitte korrelieren untereinander. Sie werden in hohem Maße von dermalen Strukturen beeinflusst.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abercrombie, M., Flint, M. H., James, D. W.:

Collagen formation and wound contraction during repair of small excised wounds in the skin of rats.
J. Embryol. Exp. Morph., 2, 164-274, (1954)

2. Abercrombie, M., James, D. W.:

Long term changes in the size and collagen content of scars in the skin of rats.
J. Embryol. Exp. Morph., 5, 171, (1957)

3. Abercrombie, M., James, D. W., Newcombe, J. F.:

Wound contraction in rabbit skin, studied by splinting the wound margins.
J. Anat. (London), 4, 170-182, (1950)

4. Alescio, T., di Michele, M.:

Relationship of epithelial growth to mitotic rise in embryonic lung developing in vitro.
J. Embryol. Exp. Morph., 4, 227-237, (1968)

5. Anderson, J. W., Cooper, G. A., Hoekstra, W. D.:

The histochemistry of the parakeratotic lesions of swine.
J. invest. Derm., 48, 521-530, (1967)

6. Atsugi, M.:

Über die Dicke der Haut bei japanischen Neugeborenen und Erwachsenen. (1933).
Japanisch. Zitiert nach Tsukuda, (1951)

7. Bates, R. S., Wortham, J. S., Connts, W. B., Dingman, C. W., Gelboin, H.V.:

Inhibition by Actinomycin D of DNA - Synthesis and the Tumorigenesis Induced by 7, 12-Dimethylbenzanthracene.
Cancer Res., 28, 27-34, (1968)

8. Berenblum, I.:

The probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis.
Cancer Res., 14, 471-477, (1954)

9. Berenblum, I.:

A Re-evaluation of the Concept of Cocarcinogenesis.
Prog. Exp. Tumor Res., 11, 21-30, (1969)

10. Billingham, R. E., Russell, P. S.:
Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contraction in experimental wounds of rabbit skin.
Ann. Surg., 144, 961-981, (1956)
11. Billingham, R. E., Silvers, W. K.:
Some Unsolved Problems in the Biology of Skin.
in: Biology of Skin and Hair Growth, pp. 1-24
Lyne, A.G., and Short, B. F. (Hrsg.)
Angus and Robertson, Sydney 1965
12. Billingham, R. E., Silvers, W. K.:
Dermo-epidermal Interactions and Epithelial Specificity.
in: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 252-266,
Fleischmajer, R., Billingham, R. E., (Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
13. Blechschmidt, E.:
Die Wachstumsbewegungen der Hautorgane bei menschlichen Embryonen.
Anat., 115, 224-248, (1950)
14. Blechschmidt, E.:
Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen.
S. Karger Verlag, Basel/New York (1961)
15. Born, W., Bickhardt, E.:
Zur Regelung des Zellnachschiebs in der Epidermis.
Klin. Wochschr., 46, 1312-1314, (1968)
17. Braun-Falco, O., Christophers, E.:
Psoriasiforme Epidermis-Reaktion der Meerschweinchenhaut durch örtliche Vitamin A-Säure-Applikation.
Arch. klin. exp. Derm., 234, 70-86, (1969)
18. Braun-Falco, O., Christophers, E., Kurban, A.:
Abnormes Verhalten der epidermalen Regeneration bei Patienten mit Psoriasis vulgaris.
Arch. klin. exp. Derm., 229, 276-284, (1967)
19. Bresciani, F.:
Cell Proliferation in Cancer.
Europ. J. Canc., 4, 343-366, (1968)

20. Brooks, S. C., Baumann, C. A.:

Skin sterols.

X. Studies with certain hyperplasia-inducing hydrocarbons.
Cancer Res., 16, 357-363, (1956)

21. Brooks, S. C., Lalich, J. J., Baumann, C. A.:

Skin sterols.

XII. Contrasting effects of certain mercaptans, amines and related compounds on sterols and sebaceous glands.
Cancer Res., 17, 148-152, (1957)

22. Brooks, S. C., Lalich, J. J., Baumann, C. A.:

Skin sterols.

XI. A direct demonstration of fast-acting sterols in the sebaceous glands.
Am. J. Path., 32, 1205-1213, (1956)

23. Brophy, D., Lobitz, W. C.:

Injury and re-injury to human epidermis.

II. Epidermal basal cell response.

J. invest. Derm., 32, 495-504, (1969)

24. Brun, R., Bujard, E., Jadassohn, W.:

Effet de divers onguents sur l'épiderme du cobaye.

Acanthose et poussée mitotique.

Dermatologica, 111, 107-110, (1955)

25. Brun, R., Bujard, E., Jadassohn, W.:

De la réaction mitotique de l'épiderme de la tétine de cobaye a la suite d'application répétées de diverses substances.

Experimentia, 14, 327-328, (1958)

26. Bujard, E., Jadassohn, W., Firmenich, R., Paillard, R., Gaudin, P.:

Action de quelques alcools et aldéhydes sur l'activité mitotique de l'épiderme de tétines de cobaye.

Schweiz. Z. allgem. Path. u. Bact., 14, 604-611, (1951)

27. Bujard, E., Jadassohn, W., Paillard, R.:

Action de quelque hydrocarbure sur l'épiderme.

Dermatologica, 106, 161-165, (1953)

28. Bullough, W. S.: Growth Control in Mammalian Skin.

Nature, 193, 520-523, (1962)

29. Bullough, W. S.: The control of mitotic activity in adult mammalian tissues.

Biol. Rev., 37, 307-342, (1962)

30. Bullough, W. S.: The Evolution of Differentiation.
London, Academic Press (1967)
31. Bullough, W. S., Laurence, E. B.:
The control of epidermal mitotic activity in mouse.
Proc. Roy. Soc., B 151, 517-536, (1960)
32. Bullough, W. S., Laurence, E. B.:
Stress and adrenaline in relation to the diurnal cycle of
epidermal mitotic activity in the mouse.
Proc. Roy. Soc. B 154, 540-556, (1961)
33. Bullough, W. S., Laurence, E. B.:
The production of epidermal cells.
Sympt. Zool. Soc. Lond., 12, 1-23, (1964)
34. Bullough, W. S., Laurence, E. B.:
Accelerating and Decelerating Actions of Adrenaline on
Epidermal Mitotic Activity.
Nature, 210, 715-717, (1966)
35. Bullough, W. S., Laurence, E. B., Iversen, O. H., Elgjo, K.:
The Vertebrate Epidermal Chalone.
Nature, 214, 578-580, (1967)
36. Butcher, E. O.: The effects of applications of various substances on the
epidermis of the rat.
J. Invest. Derm., 16, 85-90, (1951)
37. Carter, H. B., Hardy, M. H.:
Studies in the fleece of sheep.
4. The hair follicle group and its topographical variations
in the skin of merino foetus.
Bull. Count. Sci. Indust. Res. Aust., No. 215, 1-41, (1947)
38. Christophers, E.: DNS-Synthese und Hyperplasie der Epidermis nach Horn-
schichtabrieb und Salbenapplikation.
Arch. klin. exp. Derm., 233, 277-186, (1968)
39. Christophers, E.: Wachstumssynamik von Epidermis und Papillarkörper nach
lokaler Applikation von Vitamin-A-Säure.
Biometrische Untersuchungen am Meerschweinchenohr.
Arch. klin. exp. Derm., 233, 99-106, (1968)
40. Christophers, E.: Die Regeneration der normalen und hyperplastischen Epidermis.
Habilitationsschrift aus der Dermatologischen Klinik und Poli-
klinik der Universität München (1969)

41. Christophers, E.: Persönliche Mitteilung, unveröffentlicht.
42. Christophers, E., Braun-Falco, O.:
Epidermale Regeneration am Meerschweinchenohr nach
Hornschichtabrieb.
Eine autoradiographische Untersuchung.
Arch. klin. exp. Derm., 231, 85-96, (1967)
43. Christophers, E., Braun-Falco, O.:
Stimulation der epidermalen DNS-Synthese durch Vitamin-
A-Säure.
Arch. klin. exp. Derm., 232, 427-433, (1968)
44. Christophers, E., Kligman, A. M.:
Percutaneous Absorption in Aged Skin.
in: Advances in Biology of Skin-Aging, 6, pp. 163-175,
W. Montagna (Hrsg)
Pergamon Press, London - New York, 1964
45. Christophers, E., Petzold, V.:
Epidermal cell replacement: topographical variations in
albino guinea-pig skin.
Br. J. Derm., 81, 599-602, (1969)
46. Christophers, E., Schaumlöffel, E.:
Zur DNS-Synthesezeit in der menschlichen Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm., 228, 57-64, (1967)
47. Comfort, A.: The Biology of Aging.
in: Progress in the Biological Sciences in Relation to
Dermatology, 2, pp. 55-66, (1964)
A. Rook and R. H. Champion (Hrsg)
Cambridge Univ. Press (1964)
48. Cruickshank, C. N. D.:
Skin
in: Cells and Tissues in Culture, 2, 549-568, (1965),
E. N. Willmer (Hrsg.)
Academic Press, London-New York 1965
49. Deschner, E. E., Lipkin, M., Solomon, C.:
Study of human rectal epithelial cells in vitro.
II. H^3 -thymidine incorporation into polyps and adjacent mucosa.
J. Nat. Cancer Inst., 36, 849-857, (1966)

50. Drosdoff, D.: De la mensuration de l'épiderme dans les différentes parties du corps humain et des rapports entre son épaisseur et la sensibilité électro-cutanée.
Arch. Physiol. norm. et Path., II. sect., 6, 117-134, (1879)
51. Dunphy, E. J.: The Fibroblast - A Ubiquitous Ally for the Surgeon.
New England J. Med., 268, 1367-1377, (1963)
52. Dodson, J. W.: On the Nature of Tissue Interactions in Embryonic Skin.
Exp. Cell Res., 31, 233-239, (1963)
53. Elgjo, K.: Epidermal cell population kinetics after repeated applications of some hyperplasia-producing substance.
Europ. J. Cancer, 4, 183-189, (1968)
54. Elgjo, K.: Growth kinetics of the mouse epidermis after application of 3,4-Benzpyrene, Croton oil or 1,2-Benzpyrene.
Acta path. microbiol. scandinav., 73, 183-190, (1968)
55. Epstein, W. L., Maibach, H. T.:
Cell renewal in human epidermis.
Arch. Derm., 92, 462-468, (1965)
56. Epstein, W. L., Sullivan, D. I.:
Epidermal mitotic activity in wounded human skin.
pp 83-95, in: Wound Healing, W. Montagna (Hrsg.)
Pergamon Press, New York 1964
57. Fisher, L., Herrmann, F.:
Some effects of topical Vitamin A upon human epidermis.
Arch. Derm., 96, 667-670, (1957)
58. Frei, J. V., Stephens, P.:
The Correlation of Promotion of Tumor Growth and of Inductions of Hyperplasia in Epidermal Two-Stage Carcinogenesis.
Brit. J. of Cancer, 22, 83-92, (1968)
59. Frost, P., Weinstein, G. D., van Scott, E. J.:
The ichthyosiform dermatoses.
II. Autoradiographic studies of epidermal proliferation.
J. invest. Derm., 47, 561-567, (1966)
60. Fukuyama, K., Epstein, W. L., Epstein, J. H.:
Effect of Ultraviolet Light on RNA and Protein Synthesis in Differentiated Epidermal Cells.
Nature, 216, 1031-1032, (1967)

61. Fular, W.: Der Zellersatz in der menschlichen Epidermis.
Morpholog. Jahrbuch, 96, 1-13 (1953)
62. Gelfant, S.: Initiation of mitosis in relation to the cell division cycle.
Exp. Cell Res., 26, 395-402, (1962)
63. Gelfant, S.: Inhibition of Cell-Division: A Critical and Experimental
Analysis.
Int. Rev. Cyt., 14, 1-35, (1963)
64. Giacometti, L.: The healing of skin wounds in primates.
I. The kinetics of cell proliferation.
J. invest. Derm., 48, 133-134, (1967)
65. Gillman, T.: Über die Heilung und Behandlung von
Wunden.
Triangel, 4, 68-82, (1959)
66. Gillman, T., Penn, J.:
Studies on the repair of the cutaneous wounds.
Med. Proc., 2 (suppl.), 121-134, (1956)
67. Glücksmann, A.: Cell Turnover in the Dermis.
in: Advances in Biology of Skin. W. Montagna and
R. E. Billingham (Hrsg.)
Pergamon Press, New York 1964
68. Goldschmidt, H., Kligman, A. M.:
Quantitative estimation of keratin production by the epidermis.
Arch. Derm., 88, 709-715, (1964)
69. Grillo, H. C.: Origin of fibroblasts in wound healing: autoradiographic
study of inhibition of cellular proliferation by local
x-irradiation.
Ann. Surg., 157, 453-467, (1963)
70. Grillo, H. C., Watts, G. T., Gross, J.:
Studies in Wound Healing: I. Contraction and the Wound
Contents.
Ann. Surg., 148, 145, (1958)
71. Grobstein, C.: Differentiation: Environmental Factors, Chemical and Cellular.
in: Cells and Tissues in Culture 1, pp. 463-487,
E. N. Willmer (Hrsg.)
Academic Press, London-New York 1965

72. Grobstein, C.: The problem of the chemical nature of embryonic inducers.
in: Cell Differentiation, A Ciba Foundation Symposium,
pp. 131-135, A.V.S. De Reuck and J. Knight (Hrsg.),
Churchill, London, (1967)
73. Grobstein, C.: Developmental Significance of Interface Materials in
Epithelio-Mesenchymal Interactions.
pp. 173-176.
R. Fleischmajer and R. E. Billingham (Hrsg.)
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
74. Grobstein, C., Cohen, J.:
Collagenase: Effect on the Morphogenesis of Embryonic
Epithelium in vitro.
Science, 150, 626-628, (1965)
75. Hashem, N.: Mitogenic fractions of human skin.
Proc. Soc. exp. Biol., 122, 1058-1059, (1966)
76. Hegemann, G.: Wundheilung und Wundbehandlung.
Lehrbuch der Chirurgie, Hrsg. H. Hellner, R. Nissen und
K. Vosschulte (1967)
77. Hegemann, G.: Experimentelle Studie über die Bedeutung und die Ursachen
der Wundkontraktion bei der Wundheilung.
Betr. klin. Chir., 180, 229-242, (1950)
78. Heite, H. J., Mathiessen, W.:
Über die experimentelle Akanthose nach örtlicher Anwen-
dung von Nikotinsäure-Ester.
Dermatologica, 135, 433-442, (1967)
79. Heite, H. J., Schumann, J. W.:
Untersuchungen am Acanthose-Test über die Wirksamkeit
kochsalzhaltiger Salben.
Arch. klin. exp. Derm., 228, 266-275, (1967)
80. Highton, D.I.R., James, D. W.:
The Force of Contraction of Full-Thickness Wounds of
Rabbit Skin.
Brit. J. Surg., 51, 462-466, (1964)
81. Hoekstra, W. G., Dicke, R. J., Philipps, P. H.:
Production of hyperkeratosis in calves with topically
applied oil-based insecticide carrier.
Amer. J. Vet. Res., 15, 47-50, (1954)

82. Hoekstra, W. G., Dicke, R. J., Philipps, P. H.:
Further studies on the production of hyperkeratosis in calves with topically applied base-oil for use in livestock sprays.
J. Dairy Sci., 38, 186-196, (1955)
83. Hoekstra, W. G., Philipps, P. H.:
Effects of topically applied mineral oil fractions on the skin of guinea-pigs.
J. invest. Derm., 40, 79-88, (1963)
84. Horstmann, E.: Über den Papillarkörper der menschlichen Haut und seine regionalen Unterschiede.
Act. Anat., Vol. 14, 23-42, (1952)
85. Horstmann, E.: Die Haut.
Handbuch der mikroskopischen Anatomie.
Hrsg. W. v. Möllendorf, Bd. III/3,
Springer-Verlag, Berlin (1957)
86. Hunter, R., Pinkus, H., Steele, C. H.:
Examination of the epidermis by the strip method.
J. invest. Derm., 27, 31-39, (1956)
87. Iversen, O.H.: Kinetics of epidermal reaction to carcinogens and other skin irritants.
in: Advances in Biology of Skin, pp. 37-54,
W. Montagna and R. L. Dobson (Hrsg.)
Pergamon Press, Oxford-London-New York (1966)
88. Iversen, O. H., Evensen, A.:
Experimental skin carcinogenesis in mice.
Norwegian Monographs on Medical Science,
Norwegian Universities Press, Oslo 1962
89. James, D. W.: Wound Remodelling.
in: Repair and Regeneration. The Scientific Basis of Surgical Practice. p. 177, J. E. Dunphy and W. van Winkle (Hrsg.)
McGraw-Hill Book Company, New York, 1968
90. James, D. W., Newcombe, J. F.:
Granulation tissue resorption during free and limited contraction of skin wounds.
J. Anat. London, 95, 214-255, (1961)

91. James, D. W., Taylor, J. A.:
Wound Remodelling.
in: Repair and Regeneration. The Scientific Basis for Surgical Practice. p. 180, J. E. Dunphy and W. van Winkle (Hrsg.)
McGraw-Hill Book Company, New York, 1968
92. Kaku, H., Garashi, Y. J., Fujita, S.:
Cytokinetic analysis of the human skin in vivo in normal and pathologic conditions: a ^3H -thymidine autoradiographic study.
Arch. Histol. Jap., 24, 457-466, (1964)
93. Karasek, M.: Growth and Differentiation of Transplanted Epithelial Cell Cultures.
J. invest. Derm., 51, 247-253, (1968)
94. Katzberg, A. A.: The influence of age on the rate of desquamation of the human epidermis.
Anat. Rec., 112, 116-125, (1952)
95. Kirk, D. L., Hoekstra, W. G.:
Hexadecane-induced hyperkeritisation of guinea-pig.
I. Changes in epidermal weight and water binding.
J. invest. Derm., 43, 2, 93-98, (1964)
96. Lester, S., Sacher, G. A.:
Effects of Age on Cell Proliferation in Mouse Duodenal Crypts.
Exp. Geront., 3, 211-217, (1968)
97. Levenson, S. M., Pirani, C. L., Braash, J. W., Waterman, D. F.:
The Effect of Thermal Burns on Wound Healing.
Surg. Gynec. Obst., 99, 74-82, (1954)
98. Levenson, S. M., Upjohn, H. L., Preston, J. A., Steer, A.:
Effect of Thermal Burns on Wound Healing.
Ann. Surg., 146, 357-367, (1957)
99. Lipkin, M.: Cell Replication in the Gastro-Intestinal Tract of Man.
Gastroenterology, 48, 616-622, (1965)
100. Lobitz, W. C., Holyoke, J. B.:
The histochemical response of the human epidermis to controlled injury: glycogen.
J. invest. Derm., 22, 189-198, (1954)

101. Lyne, A. G., Hollis, D. E.:
The Skin of the Sheep: A Comparison of Body Regions.
Aust. J. Biol. Sci., 21, 499-527, (1968)
102. Machemer, R., Schuster, R., Suchting, P., Büttner, H.:
Das Verhalten von DNS-Synthese und Mitose-tätigkeit nach
Einwirkung von Betastrahlen auf das Cornealepithel.
Strahlentherapie, 136, 308-315, (1968)
103. Mayer, J., Marwah, A. S., Weinmann, I. P.:
Mitotic Rate of Gingival Epithelium in Two Age Groups.
J. invest. Derm., 27, 237-247, (1956)
104. McCartner, J., Quastler, H.:
Effect of dimethylbenzanthracene on the cellular proliferation
cycle.
Nature (London), 194, 873-874, (1962)
105. McEwan, J. D., Nay, T.:
Sweat Gland and Hair Follicle Measurements as Indicators
of Skin Type in Cattle.
Austral. J. Biol. Sci., 21, 1001-1011, (1968)
106. McLoughlin, C. B.:
The Importance of Mesenchymal Factors in the Differentiation
of Chick Epidermis.
J. Embryol. exp. Morph., 9, 370-384, (1961)
107. McLoughlin, C. B.:
The Importance of Mesenchymal Factors on the Differentia-
tion of Chick Epidermis.
II. Modification of Epidermal Differentiation by Contact with
Different Types of Mesenchyme.
J. Embryol. exp. Morph., 9, 355-409, (1961)
108. McLoughlin, C. B.:
Interaction of Epidermis with Various Types of Foreign
Mesenchyme.
in: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 244-251,
R. Fleischmajer and R. E. Billingham (Hrsg.),
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
109. Medawar, P.: The micro-anatomy of the mammalian epidermis.
Quart. J. Micr. Sci., 94, 481-506, (1953)

110. Miescher, G.: Die Schutzfunktionen der Haut gegenüber Lichtstrahlen. Strahlentherapie, 39, 601-623, (1931)
111. Moritz, A. R., Henriques, F. C.:
Studies of thermal injury.
III. The pathology and pathogenesis of cutaneous burns.
Amer. J. Path., 23, 915-941, (1947)
112. Moscona, A. A., Gasber, B.:
Reconstruction of Skin from Single Cells and Integumental Differentiation in Cell Aggregates.
18th Hahemann Symposium: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 230-243, (1968)
113. Nakamura, S.: Über die Dicke der Haut der verschiedenen Körperregionen bei verschiedenen Rassen.
(1947). Japanisch. Zitiert nach Tsukuda, 1951
114. Odland, G., Ross, R.:
Human wound repair. I. Epidermal regeneration.
Human wound repair. II. Inflammatory cells, epithelial-mesenchymal interaction and fibrogenesis.
J. Cell Biol., 39, 135-151, (1968)
J. Cell Biol., 39, 152-168, (1968)
115. Ordmann, L. J., Gillmann, T.:
Studies in the healing of cutaneous wounds.
Arch. Surg., 93, 857-928, (1966)
116. Pilgrim, C., Lang, W., Maurer, W.:
Autoradiographische Untersuchungen der Dauer der S-Phase und des Generationszyklus der Basalepithelien des Ohres der Maus.
Exp. Cell Res., 44, 129-138, (1966)
117. Pinkus, H.: Examination of the epidermis by the strip method.
II. Biometric data on regeneration of the human epidermis.
J. invest. Derm., 19, 431-446, (1952)
118. Pinkus, H., Hunter, R.:
The Direction of the Mitotic Axis in Human Epidermis.
Arch. Derm., 94, 351-359, (1966)
119. Rassner, G.: Zur Morphologie und Zellphysiologie der Akanthose.
Habilitationsschrift aus der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg/Lahn (1967)

120. Reaven, E. P., Cox, A. J.:
Behaviour of adult human skin in organ culture.
J. invest. Derm., 50, 118-128, (1968)
121. Reiskin, A. G., Berry, R. J.:
Cell Proliferation and Carcinogenesis in the Hamster Cheek Pouch.
Cancer Res., 28, 898-905, (1968)
122. Rimmer, D. M.: Morphological and Biochemical Studies on the Development of Foetal Mouse Skin.
Brit. J. Derm., 80, 657-670, (1968)
123. Rohrbach, R., Hecker, E., Sandritter, W.:
Cytophotometrische Messungen des DNS-Gehaltes der Epidermis nach unspezifischen, cocarcinogenen und carcinogenen Reizen.
Zeitschr. f. Krebsforsch., 70, 211-221, (1968)
124. Rossmiller, J. D., Hoekstra, W. G.:
Hexadecane-Induced Hyperkeratinization of Guinea-Pig Skin.
II. Arginase activity in Normal and Hexadecane-Treated epidermis.
J. invest. Derm., 45, 1, 24-27, (1965)
125. Rossmiller, J. D., Hoekstra, W. G.:
Hexadecane-Induced Hyperkeratinization of Guinea-Pig Skin.
III. Cutaneous Penetration of Topically Applied Hexadecane-1-C-14.
J. invest. Derm., 47, 39-43, (1966)
126. Rossmiller, J. D., Hoekstra, W. G.:
Hexadecane-Induced Hyperkeratinization of Guinea-Pig Skin.
IV. A Comparison of Free Amino Acid Levels in Normal and Hyperkeratotic Epidermis.
J. invest. Derm., 47, 44-48, (1966)
127. Rothberg, S.: The cultivation of embryonic chicken skin in a chemically defined medium, and the response of the epidermis to excess of Vitamin A.
J. invest. Derm., 49, 35-38, (1967)
128. Sengel, P.: The Determination of the Differentiation of the Skin and the Cutaneous Appendages of the Chick Embryo.
in: *The Epidermis*, W. Montagna and W. C. Lobitz, jr. (Hrsg.), New York-London, Academic Press (1964)

129. Skjaeggstad, O.: Cell population kinetics of the mouse ear epidermis following application of 3-methylcholanthren.
Acta path. microbiol. Scand., 73, 156-168, (1968)
130. Spearman, R.C.J.:
The evolution of mammalian keratinized structures.
Symp. Zool. Soc. London, pp. 11-14, (1964)
131. Spearman, R.C.J.:
Epidermal Keratinization in the Salamander and a Comparison with other Amphibians.
J. Morph., 125, 129-144, (1968)
132. Szabo, G.: The regional frequency and distribution of hair follicles in human skin.
in: The Biology of Hair Growth, pp. 33-38,
W. Montagna and R. Ellis (Hrsg.)
Academic Press, New York, 1958
133. Szabo, G., Horkay, J.:
Effect of ultraviolet irradiation on the epidermis.
Acta Morph. Acad. Sci. Hung., 15, 71-80, (1967)
134. Schaaf, F.: Die Epidermisverbreiterung im Tierexperiment.
Derm. Wschr., 139, 297-305, (1959)
135. Schaaf, F., Gross, F.:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Salben und Salben-
grundlagen.
Dermatologica, 106, 5, 357-378, (1953)
136. Schultze, B.: Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweiß-
stoffwechsels in der Zelle im Autoradiogramm.
in: Handbuch der Allg. Pathologie. Zweiter Bd.,
I. Stoffwechsel und Feinstruktur der Zelle,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1968)
137. Schwartz, L., Tulipan, L., Birmingham, D. J.:
Occupational Diseases of the Skin.
Lea and Febiger, Philadelphia 1957
138. Stary, H. C., MacMillan, G. C., Weigensberg, B. I.:
Wound Healing in Lysine Deficiency.
Arch. Path., Vol. 82, 280-286, (1966)

139. Steding, G.: Ursachen der embryonalen Epithelverdickungen.
Acta Anat., 68, 37-67, (1967)
140. Steigleder, G. K.:
Beitrag zur Funktion der Akanthose.
Arch. klin. exp. Derm., 200, 377-396, (1955)
141. Steigleder, G. K., Schultis, K.:
Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung.
Arch. klin. exp. Derm., 202, 567-576, (1956)
142. Ströbel, H.: Die Gewebsveränderungen der Haut im Verlaufe des Lebens.
Arch. Derm. Syph., 186, 636-686, (1948)
143. Thrasher, J. D., Greulich, R. C.:
The duodenal progenitor population.
I. Age-related increase in the duration of the cryptal progenitor cell cycle.
J. Exp. Zool., 159, 39-46, (1965)
144. Thrasher, J. D., Greulich, R. C.:
The duodenal progenitor population.
II. Age-related changes in size and distribution.
J. exp. Zool., 159, 285-396, (1965)
145. Thrasher, J. D.:
Comparison of the cell cycle and cell migration in the intestinal epithelium of suckling and adult mice.
Experientia, 23, 1-5, (1967)
146. Thuringer, J. M., Cooper, Z. K.:
Age changes in the human epidermis.
Rep. Progr. Res. Proj. Amer. Can. Soc. C. P., 22, 1-6, (1949)
147. Thuringer, J. M., Cooper, Z. K.:
The mitotic index of the human epidermis, the size of the maximum cell proliferation, and the development of epidermal pattern.
Anat. Rec., 106, 255-256, (1950)
148. Thuringer, J. M., Katzberg, A. A.:
The effect of age on mitosis in human epidermis.
J. invest. Derm., 33, 35-43, (1959)

149. Tosti, A.: The cell turnover of human epidermis.
XIII. Congr. Int. Dermat. München, pp. 490-494, (1968)
150. Trowell, O. A.: The culture of mature organs in a synthetic medium.
Exp. Cell Res., 16, 118-132, (1959)
151. Tsukuda, T.: Über die Hautdicke der verschiedenen Körperteile bei japanischen Kindern.
Fol. anat. japon., 23, 373-380, (1951)
152. Van Scott, E. J., Ekel, T. M.:
Geometric relationships between the matrix of the hair bulb and its dermal papilla in normal and alopecic scalp.
J. invest. Derm., 31, 281-287, (1958)
153. Van Scott, E. J., Ekel, T. M.:
Kinetics of hyperplasia in psoriasis
Arch. Derm., 88, 373-381, (1963)
154. Van Scott, E. J., Flaxman, B. A.:
Environmental control of epithelial cells in vivo and in vitro.
in: Epithelial-Mesenchymal Interactions, pp. 280-294,
R. Fleischmajer and R. E. Billingham (Hrsg.),
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
155. Washburn, W. W.:
Comparative histochemical observations on wound healing
in adult rats and cultured human epithelium.
J. invest. Derm., 23, 169-187, (1954)
156. Weinstein, G. D.:
Autoradiographic studies of the turnover time and protein
synthesis in pig epidermis.
J. invest. Derm., 44, 413-419, (1965)
157. Weinstein, G. D., Frost, P.:
Abnormal cell proliferation in psoriasis.
J. invest. Derm., 50, 254-259, (1968)
158. Weinstein, G. D., Van Scott, E. J.:
Autoradiographic analysis of turnover times of normal and
psoriatic epidermis.
J. invest. Derm., 45, 257-262, (1965)

159. Wessells, N. K.:
Effects of extra-epithelial factors on the incorporation of thymidine by embryonic cells.
Exp. Cell Res., 30, 30-36, (1963)
160. Wessells, N. K.:
Tissue interactions and cytodifferentiation.
in: Differentiation and Development. pp. 139-152
Little-Brown, Boston 1964
161. Wessells, N. K.:
Problems in the Analysis of Determination, Mitosis and Differentiation.
in: Epithelial-Mesenchymal Interaction, pp. 132-152,
R. Fleischmajer and R. E. Billingham (Hrsg.),
Williams and Wilkins, Baltimore 1968
162. Whitely, D., Horton, L.:
The Effect of the Age on the Mitotic Activity of the Ear Epithelium in the CBA Mouse.
J. Gerontology, 18, 335-339, (1963)
163. Williams, M. G., Hunter, R.:
Studies on epidermal regeneration by means of the strip method.
J. invest. Derm., 29, 407-413, (1957)
164. Willmer, E. N.: Morphological problems of cell type, shape and identification.
in: Cells and Tissues in Culture.
Vol. I, E. N. Willmer (Hrsg.)
Academic Press, London-New York, 1965
165. Winter, G. D.: Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig.
Nature, 193, 293-294, (1962)
166. Winter, G. D.: Movement of epidermal cells over the wound surface.
in: Advances in the Biology of Skin, W. Montagna (Hrsg.)
Pergamon Press, Oxford-New York (1964)
167. Yazawa, S.: Vergleichende Untersuchungen der Hautgewebe in verschiedenen Körperteilen (1933)
Japanisch. Zitiert nach Tsukuda (1951)

Herrn Professor Dr. med. O. Braun-Falco möchte ich für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit danken sowie für die Überlassung des Arbeitsplatzes an dieser Klinik.

Herrn Privat-Dozenten Dr. med. E. Christophers bin ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die stete Aufmerksamkeit und Ermunterung, die mir zuteil wurde, sehr dankbar. Jederzeit war er zu Diskussionen bereit und förderte durch kritische Hinweise den Verlauf dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 12. 12. 1944 wurde ich in Schwerin/Mecklenburg als Tochter des Handelsstudienrats Rudolf Liese und seiner Ehefrau Margarete, geb. Behncke, geboren.

Von 1951 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Bad Harzburg, Braunschweig und Bremerhaven. Von 1957 bis 1965 schloß sich der Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums Pestalozzi-Schule II in Bremerhaven an. Die Reifeprüfung legte ich an eben dieser Schule am 22. Februar 1965 ab.

An der Philipps-Universität Marburg begann ich zum SS 1965 das Medizinstudium. Nach dem WS 65/66 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem SS 1967 die Ärztliche Vorprüfung.

Nach dem WS 1967/68 setzte ich das klinische Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München fort. Nach dem SS 1968 begann ich an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München mit der Doktorarbeit.

Die Ärztliche Prüfung wurde am 21. Dezember 1971 an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München mit der Gesamtnote Sehr Gut abgelegt.

Seit dem 1. 1. 1971 arbeite ich als Medizinalassistentin an dem Allgemeinen Krankenanstalten Eilbek der Hansestadt Hamburg.

